

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER HYPERFIBRINO(GENO)LYSE
AUF HÄMOSTASEOLOGISCHE PARAMETER**

Ernst Oestreicher

1975

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER HYPERFIBRINO(GENO)LYSE
AUF HÄMOSTASEOLOGISCHE PARAMETER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Ernst Oestreicher

aus

München

München 1975

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Marx

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1975



Gliederung

I. Einleitung

II. Materialien

III. Methoden

1. Plasmathromboplastinzeit
2. Thrombinzeit
3. part. Thromboplastinzeit
4. Hitzefibrinogen
5. Thrombozytenzahl
6. Leukozytenzahl
7. Thrombelastogramm
8. Äthanoltest
9. Staphylokokken Clumpingtest
10. Thrombozytenaggregationstest
11. Statische Adhäsion

IV. Die disseminierte intravasale Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse

V. Die primäre Fibrinolyse

VI. Die Fibrinogenabbauprodukte

Schema der Blutgerinnung und des Fibrinogenabbaus

VII. Experimentelle Erzeugung einer intravasalen Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse

VIII. Experimentelle Erzeugung einer primären Fibrinolyse durch Plasmininfusion

IX. Experimentelle Erzeugung einer primären Fibrinolyse durch Streptokinase

X. Die Thrombozytenfunktion

XI. Experimentelle Ergebnisse zur Thrombozytenfunktion bei disseminierter intravasaler Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse und bei primärer Fibrinolyse

XII. Experimentelle Ergebnisse zur Korrelation zwischen Thrombinzeit und Fibrinogenabbauprodukten

XIII. Diskussion

XIV. Zusammenfassung

XV. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0004

I. Einleitung

Die Erforschung von Zuständen der Hyperkoagulabilität und Fibrinolyse hat in den letzten zwei Jahrzehnten immer mehr Bedeutung erhalten. Die Ursache liegt in den gewachsenen Möglichkeiten der therapeutischen Einflußnahme auf Krankheitsbilder, die mit einer Entgleisung des Blutgerinnungssystems verbunden sind.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag liefern, die komplexen Zusammenhänge zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse zu erhellen.

Dabei sollen folgende Probleme untersucht werden:

1. Erzeugung einer intravasalen Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse und einer primären Fibrinolyse im Tierversuch.
2. Beobachtung der Auswirkungen auf das Gerinnungssystem.
3. Verhalten des Äthanoltests und des Staphylokokken Clumpingtests bei Zuständen der Hyperkoagulabilität und Fibrinolyse.
4. Verhalten der Thrombozyten und ihrer Funktionen bei Zuständen der Hyperkoagulabilität und Fibrinolyse.
5. Vergleich zwischen Plasma-Thrombinzeit und Staphylokokken Clumpingtest bei fibrinolytischen Zuständen.

II. Materialien

1. Test-Thrombin, 60 NIH-Einheiten/Flasche, Behringwerke
2. Topostasin, 3000 NIH-Einheiten Thrombin, Hoffmann-La Roche
3. Streptase, 5000 i.E., Behringwerke
4. Streptase, 100000 i.E., Behringwerke
5. Schweine-Plasmin, 400 Novo-Einheiten, Novo Industri AIS, Kopenhagen, Dänemark
6. P T T-Reagenz, Behringwerke
7. Staphylokokken-Reagenz, Behringwerke
8. Proteinaseinhibitor polyvalent, 100 Antiplasmin-Einheiten, Behringwerke
9. Human-Hirnthrombokinas, hergestellt nach dem Prinzip von Quick
10. Kollagensuspension, Horm-Chemie, München
11. Calciumchlorid Lösung, 0,025 mol/l
12. 1,29 %ige Calciumchlorid Lösung
13. 0,9 %ige Natriumchlorid Lösung
14. 3,8 %ige Citratlösung
15. 50 %ige Äthanollösung
16. Tris-Puffer
17. 4 %ige Zaponlack Lösung in Amylacetat
18. Osmiumsäure
19. Polyvinylkatheter
20. Infusionspumpe

III. Methoden

Die Gerinnungsbestimmungen wurden in Uhlenhuth-Röhrchen im Wasserbad bei 37 Grad Celsius mit der Häkchendurchzugsmethode ausgeführt.

1. Plasma-Thromboplastinzeit nach QUICK

0,1 ml Hirnthrombokinas

Herstellung: 200 mg Hirnschubstanz werden in 5 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgeschwemmt, dann im Wasserbad bei 50 Grad Celsius 20 Minuten lang extrahiert, wobei man fünfmal aufschüttelt.

0,1 ml Calciumchlorid Lösung, 0,025 mol/l

0,1 ml Citratplasma, 2/10 Volumen Citrat

Das Citratplasma wird 30 Sekunden auf 37 Grad C vorgewärmt, dann werden 0,2 ml des Thrombokinas-CaCl₂ Gemisches, das bereits in einem anderen Glasröhrchen auf 37 Grad C erwärmt war, dazugegeben. Die Zeit bis zum Gerinnungseintritt wird gestoppt.

2. Thrombinzeit

0,2 ml Citratplasma, 2/10 Volumen Citrat

0,2 ml Thrombinlösung

Herstellung: Inhalt eines Fläschchens Test-Thrombin mit 60 NIH Einheiten wird in 10 ml Aqua dest. gelöst, so ergeben sich 6 Einheiten Thrombin/ml.

Das Citratplasma und 0,2 ml der Thrombinlösung werden bei 37 Grad C inkubiert und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gestoppt.

3. Partielle Thromboplastinzeit

0,2 ml Citratplasma, 2/10 Volumen Citrat

0,2 ml Calciumchlorid Lösung, 0,025 mol/l

0,2 ml P T T-Suspension

Herstellung: Inhalt einer Kapsel mit P T T-Reagenz aus isolierten und gewaschenen humanen Thrombozyten wird in 6 ml Aqua dest. suspendiert und vor jeder Entnahme aufgerührt.

0,2 ml PTT-Suspension und 0,2 ml Citratplasma werden zusammen genau 2 Minuten auf 37 Grad C vorgewärmt, dann werden 0,2 ml auf 37 Grad C vorgewärmte CaCl_2 -Lösung zugegeben und der Gerinnungseintritt wie üblich bestimmt.

4. Hitzefibrinogenbestimmung nach SCHULZ

1 ml Citratplasma, 2/10 Volumen Citrat wird in ein Nissl Röhrchen gegeben. Das Röhrchen wird 5 Minuten im Wasserbad bei 56 Grad C erwärmt und dann bei 3000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. An der Markierung des Röhrchens wird dann die Fibrinogenmenge abgelesen.

Marke 0,01	entspricht	135 mg Fibrinogen/100 ml	
0,02	=	200 mg	Plasma
0,03	=	265 mg	
0,04	=	330 mg	
0,05	=	410 mg	
0,06	=	475 mg	
0,07	=	550 mg	
0,08	=	620 mg	
0,09	=	690 mg	

5. Thrombozytenzählung

Citratblut, 2/10 Volumen Citrat wird mit einer Blutpipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen, dann wird 2 %ige Novocainlösung bis Marke 11 aufgezogen und die Blutpipette für 5 Minuten in den Rüttler gelegt.

Die ersten Tropfen aus der Pipette werden verworfen, dann füllt man die Zählkammer. Die Zählkammer legt man

10 Minuten in die feuchte Kammer und zählt anschließend unter dem Phasenkontrastmikroskop 5 Felder aus und multipliziert die gezählten Thrombozyten mit der Zahl 1200 und erhält damit die Thrombozytenzahl/ mm^3 Blut.

6. Leukozytenzählung

Man geht genauso vor wie beim Thrombozytenzählen, zählt aber unterm Mikroskop 4 große Felder aus und multipliziert die erhaltene Zahl mit 51, so daß man die Leukozytenzahl/ mm^3 Blut erhält.

7. Thrombelastogramm nach HARTERT

0,3 ml Citratblut und 0,06 ml 1,29 %ige CaCl_2 Lösung werden in den Stahltopf des Thrombelastographen gegeben und mit dem Stempel vermischt. Dann dichtet man mit flüssigem Paraffin die Oberfläche des Töpfchens ab. Bestimmt werden r , das ist die Zeit bis zur Bildung eines Thrombus, und k_1 , das ist die Zeit bis die Linien des Thrombelastographen 20 mm auseinandergewichen sind.

8. Der Äthanoltest nach GODAL und ABILDGAARD

GODAL und ABILDGAARD (31) beobachteten in Citratplasma bei Hinzufügen von Äthanol eine Gelbildung.

Sie konnten zeigen, daß die Gelbildung durch Äthanol in Plasma nur bei Vorhandensein von Fibrin möglich ist, und empfahlen den Äthanoltest zum Aufspüren von löslichem Fibrin im Blutkreislauf. Bei der klinischen Erprobung des Testes konnten GODAL und Mitarbeiter (32) einen positiven Äthanoltest bei Patienten mit malignen Neoplasmen, Pneumonien und Gefäßerkrankungen, vor allem aber bei Patienten mit generalisierter intravasaler Gerinnung feststellen.

Bei der generalisierten intravasalen Gerinnung tritt neben dem Absinken der Blutplättchenzahl, des Fibrinogens und anderer Gerinnungsfaktoren vor allem ein Produkt auf, nämlich lösliches Fibrinmonomer. Es konnte nun gezeigt werden, daß der Äthanoltest ein zuverlässiger Indikator für lösliches Fibrin im Plasma ist (32).

Nach KONTTINEN und Mitarbeitern (41) wird die Empfindlichkeit für den Nachweis löslicher Fibrinmonomerkomplexe durch das Vorhandensein oder Fehlen von Fibrinogenabbauprodukten nicht beeinflusst.

Bei elektronenmikroskopischen Studien konnte STEWART (90) feststellen, daß Äthanol in frischem Citratplasma, zu dem Fibrinabbauprodukte gegeben wurden, ein fibrinartiges Netz bildet. Fügt man jedoch Fibrinogenabbauprodukte hinzu, bildet Äthanol ein amorphes Präzipitat. Auch STEWART hält den Test für Fibrinabbauprodukte oder Fibrinmonomere spezifisch.

Der Äthanoltest gilt also als ein leicht auszuführender Test, um das Auftreten einer intravasalen Gerinnung und der durch sie verursachten Hypofibrinogenämie zu erfassen (17, 26, 32, 41, 73).

Durchführung des Äthanoltests:

Es werden 2 ml Citratblut, 1/10 Volumen Citrat, aus einer Vene entnommen. Wichtig ist dabei eine möglichst schonende Blutentnahme, da eine größere Läsion der Gefäßwand mit einer Freisetzung von Gewebsthrombokinasen verbunden ist, die das Testergebnis beeinflusst.

GODAL empfiehlt, die ersten 2 bis 3 ml Blut zu verworfen. Bei meinen Versuchen an Kaninchen wurde das Blut gegen die Richtung des Blutstromes an der Ohrvene und erst nach den Blutabnahmen für andere Testzwecke abgenommen.

Das Citratblut wird dann 10 Minuten lang hoch zentrifugiert, um plättchenfreies Plasma zu erhalten.

0,5 ml des Plasmaüberstandes werden abpipettiert und bei Zimmertemperatur und möglichst innerhalb der nächsten 60 Minuten mit 0,15 ml einer 50 %igen Äthanollösung gut vermischt und das Reagenzglas stehen gelassen. Nach genau 10 Minuten wird das Reagenzglas langsam schräg bis zur Horizontallage bewegt, um eine Gelbildung des Plasmas zu erkennen.

Der Test ist positiv, wenn sich innerhalb dieser 10 Minuten eine Gelbildung zeigt.

Der Test ist negativ, wenn sich keine Gelbildung oder wenn sich Granulationen oder ein Präzipitat im Testansatz zeigen.

9. Der Staphylokokken Clumpingtest nach HAWIGER

Bei der Erforschung der Fibrinolyse hat es sich vielfach als notwendig erwiesen, das Auftreten von Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukten zu erfassen. In der Literatur ist deshalb von einer Vielzahl von Methoden die Rede, die zu diesem Zweck verwendet werden.

Beispiele dafür sind der Hämagglutinations-Hemmtest (49, 68, 69), der Latex Clumpingtest (5), die Darstellung von Fibrinogenabbauprodukten durch die Elektrophorese (75, 78) und schließlich der Staphylokokken Clumpingtest (4, 33, 37, 49, 52, 66).

Das Phänomen, daß Koagulase-positive Staphylokokken die Fähigkeit besitzen, in Plasma oder Fibrinlösung zu verklumpen, ist bereits seit Anfang des Jahrhunderts bekannt. Der Effekt wurde anfangs auf einen Clumpingfaktor zurückgeführt, der auf der Zelloberfläche lokalisiert sein sollte.

Als Bezeichnung für diesen Effekt ist vorzugsweise der Begriff "Clumping" geeignet, da "Agglutination" für immunologische Phänomene und "Gerinnung" für Blutgerinnungsphänomene verwendet wird (52).

Bei der weiteren Erforschung der Natur des Clumpingfaktors gelang die Differenzierung von der Staphylokoagulase, da der Clumpingfaktor direkt mit Fibrinogen reagiert und sich im Antigencharakter von der Staphylokoagulase unterscheidet. Der Clumpingfaktor ist ein in weitem pH-Bereich stabiler Peptidkomplex, der empfindlich auf proteolytische Enzyme reagiert. Geringste Konzentrationen an Fibrinogen wie etwa 1 mg Fibrinogen pro Liter reichen aus, das "Clumping" auszulösen (53).

LIPINSKI konnte feststellen, daß das Substrat für die Clumpingreaktion während der Proteolyse von Fibrin durch Plasmin entsteht, der Substrattiter ist dabei abhängig von der Dauer der Proteolyse. Erhitzen auf 60 Grad C zerstört die Fähigkeit des Substrates zur

positiven Clumpingreaktion. Die höchsten Titer fand LIPINSKI bei Blutproben, die mit Streptokinase behandelt worden waren. Die Tatsache, daß auch gereinigte Fibrinogenpräparate die Clumpingreaktion zeigen, erklärt er damit, daß entweder das intakte Fibrinogenmolekül reagiert, oder die Reaktion mit Komplexen aus Fibrinmonomer und Fibrinogen stattfindet (4, 33, 52, 53).

Weiter konnte gezeigt werden, daß die Proteolyse von Fibrinmonomerkomplexen zu Fibrinabbauprodukten führt, die weder die Clumpingreaktion noch die Parakoagulationsreaktion zeigen. Bei vergleichenden Untersuchungen zwischen dem Hämagglutinations-Hemmtest und dem Staphylokokken Clumpingtest konnte LEAVELLE (49) feststellen, daß der Staphylokokken Clumpingtest, der an und für sich zur Darstellung der großmolekularen Fibrinogenabbauprodukte X und Y geeignet ist, ebenso empfindlich auf die kleinmolekularen Fibrinogenspaltprodukte D und E reagiert wie der Hämagglutinations-Hemmtest, wenn man Fibrinogen oder Plasma zu den Fibrinolysaten zugebt. Die Empfindlichkeit des Staphylokokken Clumpingtests läßt sich auch durch das Hinzufügen von Thrombin zu dem Gemisch aus Fibrinogen und Fibrinogenabbauprodukten erhöhen. Dieser Effekt läßt sich darauf zurückführen, daß die Fibrinogenspaltprodukte eher mit Fibrinmonomer und Fibrinpolymer Komplexe bilden als mit Fibrinogen. Deshalb ist der Staphylokokken Clumpingtest für die Darstellung von Fibrinogenabbauprodukten aller Molekulargrößen geeignet (42, 52, 53).

HAWIGER (33) untersuchte den Zusammenhang zwischen Staphylokokken Clumpingtest und Thrombinzeit. Beim Abbau von Fibrinogen und Fibrin durch Plasmin konnte er für die frühen Abbauprodukte einen schnellen Anstieg der gerinnungshemmenden Aktivität, gemessen an der Thrombinzeit, feststellen, während die gerinnungshemmende Aktivität der späten Abbauprodukte nur eine geringe Verlängerung der Thrombinzeit verursachte.

Entsprechend zeigten die frühen Abbauprodukte eine starke Clumpingreaktion, die bei den späten Abbauprodukten fehlte. HAWIGER (33, 52) konnte dabei eine signifikante Abhängigkeit zwischen Thrombinzeitverlängerung und Höhe des Staphylokokken Clumpingtiters feststellen, auf die später noch eingegangen werden soll.

Durchführung des Staphylokokken Clumpingtests:

Der Staphylokokken Clumpingtest wird nach Angaben der BEHRINGWERKE unter Verwendung ihres Testbesteckes ausgeführt.

Das Testbesteck besteht aus:

Staphylokokken-Reagenz aus *Staphylococcus aureus* NEWMAN D₂C, Koagulase-negativ, Clumpingfaktor-positiv. Polyvalenter Proteinaseinhibitor zur Fibrinolysehemmung in vitro.

Tris-Puffer-Konzentrat, pH-Wert der fertigen Lösung 7,4
Test-Thrombin, 60 NIH-Einheiten in 0,6 ml Aqua dest. gelöst.

Das Serum wird folgendermaßen gewonnen: Beim Kaninchen werden etwa 5 ml Blut entnommen und in ein Reagenzglas gegeben, in das bereits 0,1 ml des polyvalenten Proteinaseinhibitors und 0,1 ml der Thrombinlösung vorgelegt sind. Das Reagenzglas wird gut durchmischt. Gerinnt das Blut nicht, muß mehr Thrombinlösung zugegeben werden. Das verschlossene Reagenzglas wird zwei Stunden bei 37 Grad C inkubiert und dann das Blutgerinnsel bei 2000 Umdrehungen/min. 10 Minuten lang zentrifugiert. Das überstehende Serum wird abpipettiert, sofort für den Test verwendet oder, was empfehlenswerter ist, eingefroren, um dann zu einem späteren Zeitpunkt mehrere Testbestimmungen durchzuführen.

Das Serum wird mit Tris-Puffer in einer geometrischen Reihe verdünnt, man erhält dabei die Verdünnungen wie

folgt: 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, usw.

Von jeder Verdünnung werden mit der Mikropipette EPPENDORF 0,03 ml Serumverdünnung und 0,03 ml Staphylokokkensuspension auf eine Glasplatte mit mehreren Mulden gebracht und mit einem Glasstab vermischt. Die Glasplatte wird 2 Minuten lang vorsichtig bewegt und dann die Verklumpungsreaktion gegen einen schwarzen Hintergrund abgelesen.

Es wird immer die höchste Serumverdünnung gesucht, die noch eine positive Clumpingreaktion zeigt.

10. Der Thrombozytenaggregationstest ("Mikrozentrifugiertest", modifiziert nach MARX und SCHULTE).

Um die Funktionstüchtigkeit von Thrombozyten zu messen, wurde der "Kollagen-Zentrifugiertest", wie er von R. MARX und F. SCHULTE (63) beschrieben wird, modifiziert. Dies ist für den Tierversuch mit Kaninchen unbedingt notwendig, da bei dem geringen Blutvolumen der Kaninchen größere Blutabnahmen vermieden werden sollten.

Der Kollagen-Zentrifugiertest beruht darauf, daß die Thrombozyten die Fähigkeit besitzen, bei Kontakt mit fibrillär strukturiertem Kollagen sofort daran hängen zu bleiben. Dieser Kollagenkontakt löst bei den Blutplättchen einen Effekt aus, hinsichtlich der Freisetzung der Thrombozytenfaktoren 3 und 4 und der Auslösung der viskösen Metamorphose. Dieser in vitro nachvollziehbare Effekt ist also gut geeignet, die Funktionsfähigkeit der Thrombozyten zu testen und Veränderungen hinsichtlich einer Verminderung der Kollagenhaftung zu erfassen. Verwendet wird ein hochaktives Kollagenpräparat aus Pferdeachillesfersenschaum, das die Firma HORM-Chemie, München nach Angaben von SCHULTE und R. MARX herstellt.

Das Prinzip des Testes beruht auf der Messung des Ausmaßes der Plättchenadhäsion und Plättchenaggregation an bzw. durch genormt zu frischem Citratblut (2/10 Volumen Citrat) gegebenen Kollagenfibrillen durch Einbringen des Citratblut-Kollagengemisches in ein genormtes Schwerefeld und darauffolgende Beurteilung des relativen "Thrombozyten-Kläreffektes". Der Kläreffekt oder die Plättchenverminderung wird durch Zählen der Thrombozyten in der Zählkammer ermittelt. Die Abhängigkeit des Testes von der jeweiligen ursprünglichen Thrombozytenzahl des Citratblutes ist relativ gering, was den Bereich von 100 000 bis 500 000 Thrombozyten pro mm³ Blut anbelangt (63).

Durchführung des Mikrozentrifugiertestes:

Sieben Reagenzgläser werden mit 8,5 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung und mit 1,5 ml 3,8 %igem Natriumcitrat gefüllt, mit den Zahlen 0 bis 6 durchnummeriert und dann mit abgestuften Mengen von Kollagenfibrillen versetzt. Glas 0 bleibt ohne Kollagen, es dient als Leerwert. In Glas 1 werden mit einer Pipette 0,025 ml Kollagensuspension entsprechend 1 gamma Kollagenkonzentration gegeben, in Glas 2 werden 0,05 ml entsprechend 2 gamma gegeben, usw. bis zu Glas 6, in das 0,15 ml Kollagensuspension entsprechend 6 gamma Kollagen gegeben werden. Der Inhalt der Reagenzgläser wird gut durchmischt und in Eiswasser aufbewahrt.

Sieben 2 ml Plastikspritzen werden von 0 bis 6 durchnummeriert und mit dem entsprechenden Kollagengemisch aus den Reagenzgläsern jeweils bis zur Marke 0,4 aufgezo-gen. Die aufgezogenen Spritzen müssen sofort zur Blutabnahme verwendet werden, die beim Kaninchen an der Ohrvene erfolgt.

Bei jeder Spritze werden 0,6 ml Blut bis zur Marke 1,0 aufgezo-gen, dann wird der Spritzenstempel sofort bis zur Marke 2,0 aufgezo-gen, und die Spritzen mit dem Citratblut-Kollagengemisch anschließend in einem Drehmischer (REAX II, Firma Keidolph, Kelheim/Donau) bei 40 Umdrehungen pro Minute genau 10 Minuten lang durchmischt.

Die Kollagenfibrillen reagieren bei dem Durchmischungsvorgang mit den Blutbestandteilen, besonders mit den Thrombozyten, die an den Fibrillen hängenbleiben. Unmittelbar an die Durchmischung schließt man das Zentrifugieren in schmalen Uhlenhuth-Glasröhrchen, die ebenfalls von 0 bis 6 durchnummeriert sind, an, und zwar 5 Minuten lang bei 800 Umdrehungen pro Minute in der Christ-Zentrifuge.

Den unterschiedlichen Gehalt an nicht aggregierten

Thrombozyten im überstehenden Plasma der zentrifugierten Citratblut-Kollagenproben bestimmt man durch Abpipettieren und Zählen in der Zählkammer.

Der Nullwert wird gleich 100 % gesetzt und die für die einzelnen Kollagenkonzentrationen gezählten Thrombozytenwerte dazu in Prozenten umgerechnet.

Die resistierenden Plättchenzahlen im Plasma spiegeln die Intensität der Plättchenadhäsion an den Kollagenfibrillen wider.

11. Die statische Adhäsion nach R.MARX, KÖPPEL und
KREITER (64)

Dieser Test dient dazu, die Fähigkeit der Thrombozyten zur statischen Adhäsion an mit Zaponlack beschichteten Glasflächen zu messen.

Durchführung des Adhäsionstests:

Eine ausreichende Zahl von Zählkammern wird folgenderweise vorbereitet. Die Zählkammern werden mit einem Leinenlappchen sorgfältig gereinigt und unterm Mikroskop auf Sauberkeit kontrolliert. Man läßt über den mittleren Teil der Zählkammern einen Tropfen Zaponlacklösung laufen und saugt die überschüssigen Zaponlackreste vom Zählkammerrand mit einem Zellstofftupfer ab. Man läßt den Zaponlack bei Zimmertemperatur an der schräggestellten Zählkammer antrocknen. Diese Zählkammern werden für den nachfolgenden Test verwendet.

Man nimmt beim Kaninchen 2 ml Citratblut (2/10 Volumen Citrat) ab, zentrifugiert 5 Minuten bei 1000 Umdrehungen pro Minute. Der thrombozytenreiche Überstand wird mit einer Leukopipette bis Marke 0,5 aufgezogen, dann mit 0,9 %iger NaCl-Lösung bis Marke 11 aufgezogen.

Die Leukopipette kommt 5 Minuten in den Rüttler, dann werden die ersten Tropfen verworfen und die vorbereitete Zählkammer gefüllt. Diese kommt 15 Minuten lang in die feuchte Kammer, dann zählt man unterm Mikroskop 5 kleine Felder aus und legt die Zählkammer weitere 5 Minuten in die feuchte Kammer. Schließlich legt man die Zählkammer umgekehrt auf einem Drahtträger gelagert in ein Bad mit NaCl-Lösung, läßt beim Abfallen des Deckglases die Stoppuhr laufen und nimmt die Zählkammer nach genau 5 Minuten aus dem Bad heraus und legt sie zur Fixation in eine geschlossene Kammer, die mit 1 Tropfen Osmiumsäure beschickt ist. Nach 3 Minuten Fixationsdauer

kommt die Zählkammer in ein Bad mit Aqua dest. für fünf Minuten. Anschließend werden wieder 5 kleine Felder ausgezählt und die Anzahl der verbliebenen Thrombozyten zur ursprünglichen Zahl in Relation gesetzt.

Auf diese Weise kann eine Verminderung der Thrombozytenfunktion hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur statischen Adhäsion objektiviert werden.

IV. Die disseminierte intravasale Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse.

Als Folge einer Aktivierung des Gerinnungssystems zeigt sich die disseminierte intravasale Gerinnung als Umsatzstörung im Bereich der plasmatischen und thrombozytären Gerinnungsfaktoren. Das morphologische Substrat eines solchen Prozesses wäre eine sich im Zustand der Hyperkoagulabilität bei Solufibrinämie im Kapillarbett ausbreitende Mikrothrombosierung, parallel zu der ein gesteigerter Umsatz der plasmatischen und thrombozytären Komponenten des Hämostasepotentials abläuft.

Da in vivo der morphologische Nachweis einer disseminierten intravasalen Gerinnung nicht möglich ist, kann man bislang nur durch den Nachweis einer Verbrauchsreaktion der Gerinnungsfaktoren indirekt auf den Ablauf einer Verbrauchskoagulopathie schließen, wobei diese zu dem sogenannten Defibrinierungssyndrom führt (34, 47, 71).

Man kann also sehen, daß mehrere Begriffe dieselbe Entgleisung des Gerinnungssystems bezeichnen, wobei diese Begriffe Einzelphasen eines komplexen Prozesses bezeichnen, die teilweise nebeneinander, teils nacheinander ablaufen können.

Von einer lokalen intravasalen Gerinnung spricht man, wenn sich das thrombotische Geschehen in einem relativ begrenzten Gefäßbezirk abspielt, dabei ist meist durch eine Analyse der Gerinnungsfaktoren kein Defekt des hämostatischen Systems nachzuweisen (71).

Die disseminierte intravasale Gerinnung oder Verbrauchskoagulopathie kann bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen im Bereich der inneren Medizin, der Chirurgie und Gynäkologie auftreten, die alle zu einer Umsatzstörung des Gerinnungssystems disponieren. Aufgezählt sei nur eine Auswahl daraus: Eklampsie, Abort, Abruptio placentae, Blasenmole, septische Zustände nach bakteriellen Infektionen, verschiedene Schockarten, hämatolo-

gische Erkrankungen, hämorrhagische Diathesen, Transplantationen, Karzinomatosen, Virusinfektionen und postoperativ nach Eingriffen an Herz, Lunge und Prostata (34, 65, 67, 71).

Das wesentliche Substrat der intravasalen Gerinnung ist das Fibrinogen. Voraussetzung zu dessen Umwandlung in Fibrin ist die intravasale Freisetzung von Thrombin, die über die Aktivierung des Prothrombins eingeleitet wird.

Diese Aktivierung des Prothrombins geschieht entweder über das "extrinsic system" bei Gewebsverletzungen mit Einstrom von Gewebsthrombokinasen oder durch das "intrinsic system" mit Aktivierung des Hageman-Faktors und Bildung der Serinprotease Faktor Xa (34, 71).

Stets ist ein Absinken des Fibrinogenspiegels im Plasma nachweisbar, ob nun die Fibrinolyse sekundär infolge der vorausgegangenen intravasalen Gerinnung entstanden ist, oder die Fibrinolyse primär durch Aktivierung des Plasminogens durch therapeutische Gabe von Streptokinase erfolgt.

Das Thrombin übt in seiner spezifischen Wirkung folgende Funktionen aus und ist an folgenden Reaktionen beteiligt:

1. Umwandlung von Fibrinogen in Fibrinmonomer unter Abspaltung von Fibrinopeptid A und B
2. Aktivierung des Faktors V
3. Aktivierung des fibrinstabilisierenden Faktors XIII
4. Autokatalytische Aktivierung des Prothrombins zu verschiedenen Prothrombinderivaten
5. Aktivierung des Plasminogens
6. Verminderung des Antithrombin III und gleichzeitig des Antiplasminpotentials
7. Änderung des funktionellen Verhaltens der Thrombozyten und Einleitung der viskösen Metamorphose (30, 34).

Ist eine gesteigerte intravasale Gerinnung eingetreten, treten zur Aufrechterhaltung des hämostatischen Gleichgewichts gegenregulatorische Mechanismen auf.

Dazu gehören:

1. Inhibitoren wie Antithrombine und Antithrombokinasen
2. Aktivierung des fibrinolytischen Systems, also eine sekundäre Fibrinolyse
3. Herausfiltern von Thromboplastin, Fibrinmonomer und anderen Gerinnungsprodukten durch das retikuloendotheliale System (1, 19, 34, 50, 87).

Die Steigerung der sekundären Fibrinolyse im Verlauf einer intravasalen Gerinnung wirkt lokal aktivierend auf das in der peripheren Strombahn niedergeschlagene und durch Faktor XIII stabilisierte Fibrin, indem Plasminogen in Plasmin umgewandelt wird. Es folgt eine Lyse der Mikrothromben und die Wiederherstellung der Perfusion der Endstrombahn.

Im Rahmen dieser kompensatorischen Fibrinolysesteigerung konkurrieren die drei Enzyme Thrombin, aktivierter Faktor XIII und Plasmin in ihrer jeweiligen spezifischen Wirkung um das gemeinsame Substrat Fibrinogen und seine Umwandlungsprodukte. Die Proteolyse des durch Faktor XIII stabilisierten Fibrins bezeichnet man als eigentliche Fibrinolyse, während man den Abbau von Fibrinogen als Fibrinogenolyse bezeichnen kann. Damit bietet sich auch theoretisch die Möglichkeit, differentialdiagnostisch primäre Hyperfibrinolysen von sekundären Fibrinolysesteigerungen zu trennen (34).

V. Die primäre Fibrinolyse.

Fibrinolyse ist die Bezeichnung für die enzymatische Verflüssigung von geronnenem Blut oder Fibrin. Obwohl es eine Anzahl von proteolytischen Enzymen gibt, die diesen Effekt haben, z.B. Pepsin oder Trypsin, ist das entscheidende diesbezügliche Enzym Plasmin, das aus der inaktiven Vorstufe Plasminogen, stammend aus der Plasma-Globulinfraction, gebildet wird. Die Aktivierung des Plasminogens kann dabei endogen oder exogen erfolgen, einen Überblick gibt das Blutgerinnungsschema (modifiziert nach FEARNLEY 25).

Die Erforschung der Fibrinolyse bekam ihren entscheidenden Auftrieb durch die Entdeckung des exogenen Plasminogenaktivators Streptokinase, da man damit einen großen Fortschritt in der Therapie thrombembolischer Erkrankungen durch die "Thrombolyse" erzielen konnte.

Man kann die Fibrinolyse als letzte Phase der Blutgerinnung ansehen, wenn diese Gerinnung vorausgegangen ist, wie es bei intravasalen Gerinnungsprozessen der Fall ist. Keinesfalls sollte man die Fibrinolyse als Gegensatz zur Blutgerinnung betrachten. Die beste Betrachtungsweise dürfte sein, daß beide Phänomene zwei Teilaspekte eines einzigen Systems sind, das dazu dient, Fibrin bereitzustellen und zu beseitigen. Man kann aber auch einen Gegensatz zur Fibrinolyse aufstellen, nämlich die Antifibrinolyse, was durch die Anwesenheit von Antiplasminen im Plasma begründet wird (25, 40, 81).

Die Fibrinolyse kann als physiologischer Prozess nur sekundär auftreten, wenn in der Gefäßbahn physiologischer Weise eine intravasale Gerinnung stattfindet; dies aber ist seit Jahren umstritten. Einige Autoren vertreten die Ansicht, daß Fibrinbildung und Fibrinschwund ständige intravasale Prozesse sind, daß eine kontinuierliche intravasale Gerinnung die Regelung der Gefäßpermeabilität zur Aufgabe hat, wobei das Fibrin zusammen

mit den Thrombozyten die Gefäßwandintima abdichtet. Gleichzeitig Sorge das fibrinolytische System dafür, daß die sich bildende Fibrinschicht wieder aufgelöst wird. Gegen diese Annahme spricht, daß bislang im Gefäßwandendothel noch kein Fibrin elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden konnte (21, 25, 65, 67, 71, 81). OYVIN (80) vertritt auf Grund seiner Untersuchungen die Ansicht, daß das Gerinnungssystem wie das Fibrinolyse-system im Ruhezustand inaktiv sind, nur in Streßzuständen aktivieren sich die Systeme, eine generalisierte unsichtbare Mikrogerinnung des Blutes führt zur Fibrinolyseaktivierung. Im Ruhezustand pegeln sich die Systeme wieder auf einen Stillstand ein. OYVIN schließt eine lokale Aktivierung der beiden Systeme in einzelnen Gefäßbahnen bei physiologischen und pathologischen Verletzungen der Gefäße nicht aus.

War bis vor einiger Zeit noch umstritten, ob im Blut von gesunden Probanden Fibrinogenabbbauprodukte nachgewiesen werden können, so konnten einige Untersucher auf Grund verfeinerter Nachweismethoden bei einem sehr hohen Prozentsatz von gesunden Probanden (98 %) geringe Mengen von Fibrinogenabbbauprodukten und Fibrinabbbauprodukten nachweisen. Die gefundenen Mengen liegen, abhängig von den Methoden, zwischen 1,13 $\mu\text{g/ml}$ und 4,9 $\mu\text{g/ml}$. Bei Patienten mit Leberzirrhose konnten wesentlich höhere Werte festgestellt werden.

Diese Ergebnisse sprechen demnach für eine ständige geringfügige fibrinolytische Aktivität (22, 33).

Die primäre Fibrinolyse hat auf das Blutgerinnungssystem Auswirkungen, die bei der sekundären Fibrinolyse nicht so ausgeprägt sind. Beispielsweise fällt der Plasminogenspiegel bei der primären Fibrinolyse wesentlich stärker ab, als bei sekundärer Fibrinolysesteigerung. Es kann außerdem eine sehr starke Plasminaktivität festgestellt werden, deshalb kann man die primäre Fibrinolyse auch als Hyperplasminämie bezeichnen.

Während die Faktoren XIII und X keine Veränderungen zeigen, kann man bei der sekundären Fibrinolyse ein Absinken beider Faktoren infolge der vorausgegangenen Fibrinbildung beobachten (34).

Die folgenden Versuche werden Aufschluß darüber geben, ob sich hinsichtlich der hämostaseologischen Parameter weitere Unterschiede ergeben. Weiter soll geklärt werden, welche Unterschiede hinsichtlich der Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktionen, verursacht durch Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte, sich zwischen primärer und sekundärer Fibrinolyse ergeben. Dabei ist es notwendig, sich näher mit dem Abbau des Fibrinogenmoleküls zu befassen.

VI. Die Fibrinogenabbauprodukte

Bei der primären Fibrinolyse kann man von Fibrinogenabbauprodukten sprechen, weil das Plasmin hauptsächlich auf das vorhandene Fibrinogen einwirkt, während bei einer sekundären Fibrinolyse auch noch der Abbau des durch Thrombinaktivität gebildeten Fibrins und die daraus folgenden Fibrinbruchstücke eine Rolle spielen (3).

Früheren Beobachtungen folgend, daß Fibrinogen nach spontaner Lyse oder nach Gabe von Streptokinase Bruchstücke bildet, untersuchten MARDER und Mitarbeiter den Abbau von menschlichem Fibrinogen durch Plasmin.

Unter Verwendung von Acrylamid-Elektrophorese, Immuno-elektrophorese, Sephadex G-200 Gelfiltration und Ultrazentrifugieren, gelang es, die Fibrinogenabbauprodukte genauer zu analysieren (57, 58, 59, 79).

MARDER unterscheidet "frühe" und "späte" Fibrinogenabbauprodukte. Das zuerst auftretende Spaltprodukt ist Fragment X, das in der Zentrifuge ähnliche Eigenschaften wie Fibrinogen zeigt. Nach STEWART (89) kann dieses Fragment X noch Fibrinopeptide enthalten, für deren Abspaltung außer Plasmin auch noch Thrombin einwirken muß.

Das Molekulargewicht von Fibrinogen und Fragment X ist 300000 und 240000, FLETCHER (27) gibt dafür 320000 und 265000 an, doch dürften die Angaben von MARDER (57) genauer sein.

Fragment X wird dann durch Plasmin weiter abgebaut in ein Fragment Y (Molekulargewicht 155000) und ein Fragment D (Molekulargewicht 83000). Fragment Y wird weiter abgebaut in ein zweites Fragment D und ein Fragment E (Molekulargewicht 50000). LEWIS (51) hatte die Molekulargewichte von D und E mit 200000 und 100000 angegeben. Die Ergebnisse von MARDER (57, 58, 59) stimmen mit den Befunden von STEWART (89) überein. Sie konnte bestätigen, daß beim Plasminabbau von Fibrinogen im Lysat zuerst

die Fragmente X auftauchen, dann geringe Mengen von Y und D Fragmenten; während X abnimmt, steigt Y leicht an und während Y absinkt, **steigen** die Fragmente D und E stark an.

Bei der Untersuchung der gerinnungshemmenden Aktivität der verschiedenen Abbauprodukte fand man zunächst, daß unvollständig abgebautes Fibrinogen stärker gerinnungshemmend wirkte, als vollständig abgebautes Fibrinogen. Ersteres ist mit hohen Konzentrationen von X und Y verbunden, während letzteres mit hohen Konzentrationen von D und E Fragmenten korreliert (57, 58).

Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Molekulargewichte hat Fragment Y die stärkste antikoagulierende Wirkung und zwar machen zwei Mol Y Fragmente ein Mol Fibrinogen durch Thrombin ungerinnbar.

Fragment D ist zwanzigmal weniger aktiv als Y (58).

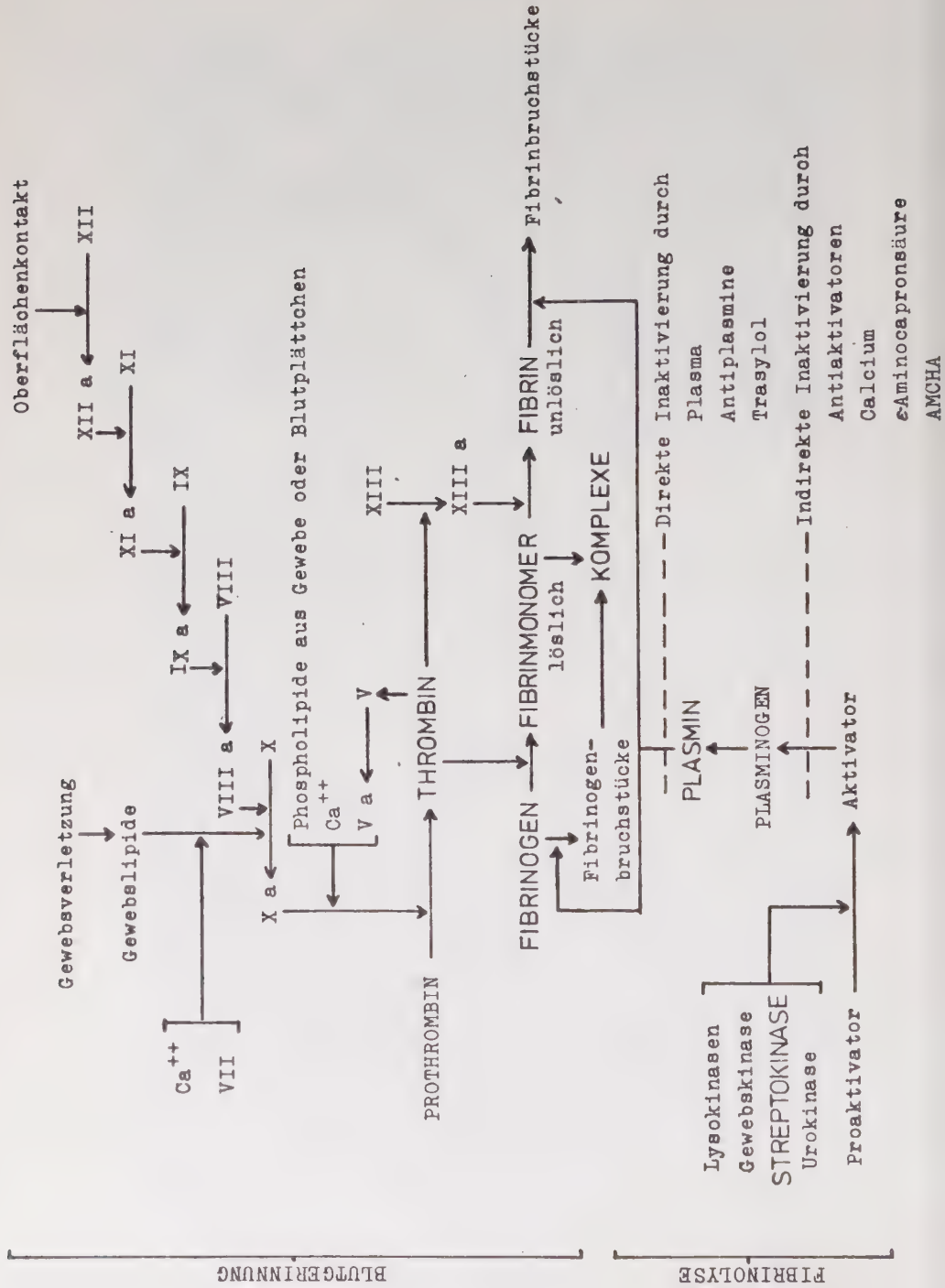
Die antikoagulierende Wirkung der Fibrinogenabbauprodukte hinsichtlich ihrer Signifikanz auf die Pathophysiologie ist mit ihrer Fähigkeit verbunden, lösliche Fibrinkomplexe zu bilden. Diese löslichen Komplexe werden mit Fibrinmonomer, das durch die Thrombinaktivität entsteht, gebildet (42, 58).

Fibrinmonomere sind Fibrinogenmoleküle, von denen mindestens eines der vier Fibrinopeptide (je zwei Fibrinopeptide A und B) durch Thrombin abgespalten wurde (52).

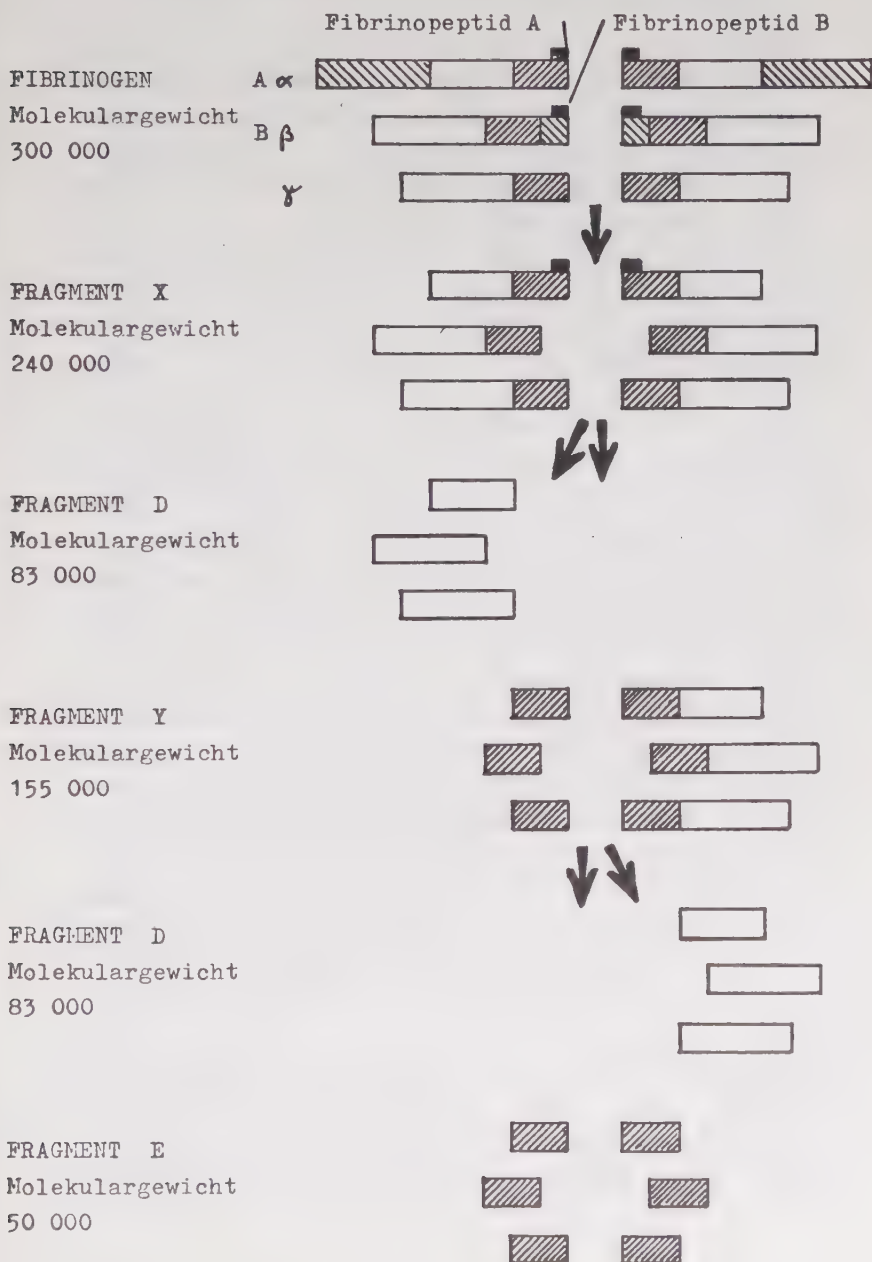
Diese löslichen Komplexe aus Fibrinmonomer und Fibrinogenabbauprodukten sind thrombinungerinnbar, während Komplexe aus Fibrinmonomer und Fibrinogen durch Thrombin zur Gerinnung gebracht werden können. Sie sind mit dem Parakoagulationsphänomen durch Zufügen von Athanol, Protaminsulfat oder Kühlen auf 4 Grad C nachweisbar (52, 53). Durch das Auftreten von löslichen Fibrinkomplexen wird also die Polymerisation des Fibrins behindert. Eine Induktion zu Polymerisierung hängt von der Dissoziation dieser löslichen Komplexe ab (34, 82, 89).

Fibrinogenabbauprodukte haben also eine vielfältige Wirkung im Gerinnungssystem. Sie wirken nicht als Antiplasmin, entwickeln aber eine Antithrombinaktivität, wobei Fragment D und E Thrombin kompetitiv hemmen. Durch die Antithrombinaktivität kommt es zu einer Hemmung der Fibrinpolymerisation, da Thrombin den Faktor XIII aktiviert. Eine verlängerte Blutungszeit ist die Folge (9, 10, 33, 42, 44, 48, 74).

Schließlich führen die Fibrinogenabbauprodukte zu einer Hemmung der Plättchenfunktion, auf die gesondert noch eingegangen wird. Auch die Auswirkungen der Fibrinogenabbauprodukte auf die Plasma-Thrombinzeit werden noch eingehend besprochen (34, 42).



Abbau von F I B R I N O G E N durch Plasmin (59)



VII. Experimentelle Ergebnisse bei der Erzeugung
einer intravasalen Gerinnung mit sekundärer
Fibrinolyse beim Kaninchen.

Zur Erzeugung einer intravasalen Gerinnung im Tierversuch hat sich in vielen Versuchsreihen Thrombin sehr gut bewährt. Entscheidend ist dabei, dem Versuchstier eine genügend große Menge Thrombin langsam zu infundieren, ohne daß es zugrunde geht.

Thrombin verursacht eine massive Störung des gesamten Gerinnungssystems, es kommt zu Fibrinablagerungen vor allem in Nieren und Lunge des Versuchstieres, die einen plötzlichen Todeseintritt verursachen können (18, 43, 86, 93).

Bei meiner Versuchsanordnung sollte die intravasale Gerinnung nur soweit vonstatten gehen, daß dadurch eine sekundäre Aktivierung der Fibrinolyse ausgelöst wird.

Zuerst wurden Vorversuche ausgeführt, bei denen die Thrombinmenge ermittelt werden sollte, die die Versuchstiere vertragen. Thrombindosierungen von 60 und 120 Einheiten Thrombin pro kg Körpergewicht, in einem Zeitraum von 30 min. infundiert wurden von zwei Kaninchen sehr gut toleriert, wobei es nur zu einem geringfügigen Abfall der Thrombozytenzahl und des Hitzefibrinogens kam. Der Äthanoltest blieb negativ, das Thrombelastogramm veränderte sich nur geringfügig, die partielle Thromboplastinzeit verkürzte sich um durchschnittlich 4,5 Sekunden.

Auf Grund dieser Vorergebnisse wurde dann die Thrombindosierung für die Hauptversuche auf 200 Einheiten Thrombin pro kg Körpergewicht festgesetzt.

Versuchsvorbereitungen:

Herstellung der Thrombinlösung: Der Inhalt eines Fläschchens Topostasin mit 3000 Einheiten Thrombin wird mit 15 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung gut vermischt, so daß 1 ml dieser Lösung 200 Einheiten Thrombin enthält. Dann

wird die Menge Thrombinlösung abpipettiert, die dem Gewicht des Versuchstieres entspricht; bei einem Körpergewicht von 6 kg wären das 6 ml Thrombinlösung, entsprechend 1200 Einheiten Thrombin. Diese Thrombinmenge wird dann mit isotoner NaCl-Lösung auf 50 ml aufgefüllt und mit einer großkalibrigen Plastikspritze, die für eine Infusionspumpe geeignet ist, aufgezogen.

Versuchstiere: Es wurden sieben Kaninchen mit einem Körpergewicht von 5 bis 6 kg ausgewählt.

Das jeweilige Versuchstier wird in einen länglichen Holzkasten mit einem Deckel als Oberseite gesetzt. Die Größe des Kastens soll der Körpergröße des Kaninchens angepaßt sein und dem Versuchstier nur wenig Bewegungsspielraum lassen. Deckel und Vorderseite des Kastens sind so ausgeschnitten, daß der Kaninchenkopf bequem herausragen kann.

Das Körpergewicht des Versuchstieres bestimmt man, indem man den Holzkasten mitsamt dem Kaninchen auf eine Waage stellt und dann das Eigengewicht des Kastens abzieht. Die Ohrränder des Kaninchens werden mit einer Rasierklinge von Haaren befreit, so daß die an den Ohrrändern verlaufenden Venen sichtbar sind. Zum Zweck der Durchblutungsförderung wird das Ohr mit Xylol eingerieben. Mit einer Punktionskanüle Nr. 2 wird eine Vene nahe der Ohrwurzel gegen die Richtung des Blutstromes, also zur Ohrspitze hin punktiert; die Blutabnahmen für die Ausgangswerte werden mit den vorbereiteten Einmalspritzen entnommen, die Kanüle wird wieder herausgenommen und ein dünner Polyvinylkatheter in die Vene in Richtung Ohrwurzel etwa 12 bis 15 cm weit vorgeschoben. Der Katheter wird an die Infusionspumpe angeschlossen und mit Leukoplast am Ohr gegen Herausziehen gesichert.

Die Infusionspumpe wird auf eine Geschwindigkeit eingestellt, die ca. 1,5 ml/min. entspricht, so daß die Infusion nach 40 min. beendet ist.

Nach Ende der Infusion wird der Katheter entfernt, eine

Stunde später wird wieder gegen die Richtung des Blutstromes mit den vorbereiteten Spritzen Blut entnommen. Eine dritte Blutentnahme erfolgt nach 24 Stunden. Es empfiehlt sich nicht, die Blutproben durch den Katheter zu entnehmen, da das Blut sehr leicht angerinnt und für die Thrombozytenfunktionsteste gerinnungsfreie Blutproben wesentlich sind.

Versuchsergebnisse bei Infusion von 200 Einheiten
Thrombin pro kg Körpergewicht. Infusionsdauer: 40 min.

Kaninchen Nr. 1

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	17,3	17,1	18,4
Part. Thrombo- plastinzeit	22,1	28,3	21,2
Thromboplastin- zeit (sec.)	14,5	11,4	11,9
Hitzeibrin (mg/100ml)	470	330	540
Leukozytenzahl pro mm ³	5870	4240	7300
Thrombozytenzahl pro mm ³	391200	170400	301200
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	9,0	14,0	8,0
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:64	1:16
Äthanoltest	neg.	pos.	neg.

Kaninchen Nr. 2

Normalwert 60 min. nach Infusion 24 Std. nach Infusion

Thrombinzeit (sec.)	16,7	14,3	15,8
Part. Thromboplastinzeit	19,6	26,8	23,6
Thromboplastinzeit (sec.)	8,8	8,4	10,4
Hitzeibrin (mg/100ml)	330	265	410
Leukozytenzahl pro mm ³	6350	5210	7760
Thrombozytenzahl pro mm ³	204000	165600	196800
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	9,5	20,5	10,0
Staphylokokken Clumping Test	1:8.	1:32	1:16
Äthanoltest	neg.	pos.	neg

Kaninchen Nr. 3

Normalwert 60 min. nach Infusion 24 Std. nach Infusion

Thrombinzeit (sec.)	19,4	20,4	18,4
Part. Thromboplastinzeit	24,2	23,8	23,9
Thromboplastinzeit (sec.)	9,5	9,0	9,0
Hitzeibrin (mg/100ml)	330	260	420
Leukozytenzahl pro mm ³	7430	6780	8210
Thrombozytenzahl pro mm ³	300000	146400	266400
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	10,5	24,5	9,5
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:64	1:32
Äthanoltest	neg.	pos.	neg.

Kaninchen Nr. 4

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	15,8	19,9	17,5
Part. Thrombo- plastinzeit	21,7	29,0	26,9
Thromboplastin- zeit (sec.)	10,1	10,8	9,4
Hitzeibrin (mg/100ml)	265	250	370
Leukozytenzahl pro mm ³	6210	4010	7100
Thrombozytenzahl pro mm ³	463200	112800	302400
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	11,0	17,5	14,5
Staphylokokken Clumping Test	1:16	1:128	1:32
Äthanoltest	neg.	pos.	neg.

Kaninchen Nr. 5

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	17,8	15,9	17,1
Part. Thrombo- plastinzeit	26,3	31,8	24,2
Thromboplastin- zeit (sec.)	7,8	9,9	9,5
Hitzeibrin (mg/100ml)	260	200	330
Leukozytenzahl pro mm ³	6890	4570	8130
Thrombozytenzahl pro mm ³	409200	315600	289200
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	10,5	16,5	11,5
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:128	1:16
Äthanoltest	neg.	pos.	neg.

Kaninchen Nr. 6

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	17,4	18,2	18,2
Part. Thrombo- plastinzeit	25,2	27,2	19,6
Thromboplastin- zeit (sec.)	10,0	13,8	11,2
Hitzeibrin (mg/100ml)	250	210	410
Leukozytenzahl pro mm ³	7240	6120	6430
Thrombozytenzahl pro mm ³	524400	338400	373200
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	13,0	26,5	14,0
Staphylokokken Clumping Test	1:16	1:256	1:32
Äthanoltest	neg.	pos.	neg.

Kaninchen Nr. 7

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	16,5	17,3	17,5
Part. Thrombo- plastinzeit	23,4	24,6	21,2
Thromboplastin- zeit (sec.)	10,4	12,6	12,0
Hitzeibrin (mg/100ml)	360	280	390
Leukozytenzahl pro mm ³	5930	4390	6870
Thrombozytenzahl pro mm ³	436800	411600	462000
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	14,0	34,0	13,5
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:64	1:16
Äthanoltest	neg.	pos.	neg.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Die Thrombinzeit ergab bei den Versuchstieren geringfügige Verlängerungen wie auch Verkürzungen, die darauf zurückzuführen sind, daß das Gerinnungssystem des Kaninchens durch die Thrombininfusion in starke Unordnung gerät, da sich die Phase der erhöhten Gerinnung mit der Aktivierung der sekundären Fibrinolyse überschneidet. Bei Kaninchen Nr. 1, 2, 5 war die Thrombinzeit leicht verkürzt.

Thrombinzeit- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
17,3	17,6	17,5

Bei der partiellen Thromboplastinzeit konnte durchweg eine Verlängerung durch die Thrombininfusion erzielt werden. Bei den Vorversuchen mit geringeren Thrombindosierungen und Blutabnahme 15 min. nach Infusionsende war noch eine Verkürzung der part. Thromboplastinzeit festzustellen.

part. Thromboplastinzeit- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
21,8	27,4	22,9

Die Thromboplastinzeit (Quickwert) wurde durch die Thrombininfusion bei einem Teil der Kaninchen leicht erhöht (Nr. 4, 5, 6, 7), während bei Kaninchen Nr. 1, 2, 3 die Thromboplastinzeit verkürzt war, was auf eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit hinweist.

Thromboplastinzeit- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
10,2	10,8	10,5

Ein Abfall der Fibrinogenkonzentration im Plasma als sicheres Zeichen einer abgelaufenen intravasalen Gerinnung war bei allen Versuchstieren in unterschiedlichem Ausmaß zu beobachten. Dem Abfall des Hitzefibrinogens 60 min. nach Infusionsende folgte in der Regel eine überschießende Reaktion nach 24 Stunden mit höheren Plasmafibrinogenkonzentrationen als ursprünglich.

Hitzefibrinogen- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
324	256	410

Bei allen Kaninchen konnte ein Abfall der Leukozytenzahl beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die Verdünnung des Blutvolumens durch die Infusionsmenge (50 ml entspricht 1/6 bis 1/7 der Gesamtblutmenge des Kaninchens).

Leukozytenzahl- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
6560	5040	7410

Als hervorstechendes Merkmal für einen intravasalen Gerinnungsvorgang konnte bei allen Kaninchen ein erheblicher Abfall der Thrombozytenzahl festgestellt werden. In der Zählkammer konnten vereinzelt auch Thrombozytenagglomerate beobachtet werden.

Thrombozytenzahl-Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
389000	237000	313000

Der Staphylokokken Clumping Test zeigte bei allen Versuchstieren eine Erhöhung des Ausgangstiters und damit eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems bereits kurz nach Infusionsende an. Der Clumpingtiter war auch

noch nach 24 Stunden geringgradig erhöht.

Staphylokokken Clumpingtiter- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
2 ^{3,3}	2 ^{6,4}	2 ^{4,4}

Mit dem Äthanoltest konnte bei allen Kaninchen der Nachweis für eine disseminierte intravasale Gerinnung erbracht werden. Mit der Normalisierung der Blutgerinnungsparameter nach 24 Std. zeigte sich der Äthanoltest wieder negativ.

Äthanoltest

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
neg.	pos.	neg.

Beim Thrombelastogramm ergab sich für alle Versuchstiere eine Verlängerung von $r + k_1$, die nach 24 Std. nicht mehr nachweisbar war.

Thrombelastogramm $r + k_1$ Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
11,0	22,0	11,5

VIII. Experimentelle Ergebnisse bei der Erzeugung einer primären Fibrinolyse durch Infusion von Plasmin.

Zur Erzeugung einer Hyperplasminämie wird einem Kaninchen Plasmin infundiert. Die sich daraus ergebenden Veränderungen der Blutgerinnungsparameter werden beobachtet.

Der Versuch wird ähnlich vorbereitet wie bereits unter Abschnitt VII beschrieben.

Herstellung der Plasminlösung: Es wird Schweineplasmin Substanz verwendet. Das Plasmin wird in 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgelöst. Es werden 100 Novo-Einheiten Plasmin pro kg Körpergewicht verwendet. Bei einem Kaninchen von 5 kg ergibt das 500 Novo-Einheiten Plasmin, in ca. 50 ml isotoner Kochsalzlösung gelöst.

Versuchsergebnisse bei Infusion von 100 Novo-Einheiten Plasmin pro kg Körpergewicht. Infusionsdauer: 40 min.

Kaninchen Nr. 8

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	19,2	über 2 min.	22,9
Part. Thromboplastinzeit	19,8	68,0	24,9
Thromboplastinzeit (sec.)	9,8	12,6	11,3
Hitzeibrinogen (mg/100ml)	475	0	350
Leukozytenzahl pro mm ³	7855	3215	4530
Thrombozytenzahl pro mm ³	202800	114000	198000
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	7,5	über 2 Std.	9,0
Staphylokokken Clumping Test	1:4	1:2048	1:32
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 9

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	18,4	31,7	22,6
Part. Thrombo- plastinzeit	16,9	28,7	17,9
Thromboplastin- zeit (sec.)	9,0	18,3	14,2
Hitzeibrin (mg/100ml)	620	330	635
Leukozytenzahl pro mm ³	7345	2870	5260
Thrombozytenzahl pro mm ³	254400	243600	267600
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	9,5	52,0	14,0
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:512	1:32
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 10

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	17,3	über 2 min.	25,3
Part. Thrombo- plastinzeit	21,8	27,9	18,9
Thromboplastin- zeit (sec.)	10,9	14,8	11,8
Hitzeibrin (mg/100ml)	310	150	470
Leukozytenzahl pro mm ³	7290	3600	4895
Thrombozytenzahl pro mm ³	235200	218400	284400
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	10,5	74,0	15,5
Staphylokokken Clumping Test	1:16	1:2048	1:64
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 11

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	21,6	27,6	22,8
Part. Thrombo- plastinzeit	23,4	29,0	25,6
Thromboplastin- zeit (sec.)	11,2	15,2	10,5
Hitzeibrin (mg/100ml)	390	260	580
Leukozytenzahl pro mm ³	6120	2160	5945
Thrombozytenzahl pro mm ³	338400	217200	373200
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	7,0	47,0	9,5
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:128	1:32
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 12

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
Thrombinzeit (sec.)	18,3	35,3	19,6
Part. Thrombo- plastinzeit	24,1	31,3	23,3
Thromboplastin- zeit (sec.)	12,9	16,6	14,6
Hitzeibrin (mg/100ml)	270	200	515
Leukozytenzahl pro mm ³	6070	2600	5470
Thrombozytenzahl pro mm ³	354000	378000	345600
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	12,5	31,0	10,0
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:512	1:16
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Plasmin, das Ferment der Fibrinolyse, wirkt wie Streptokinase und Urokinase direkt fibrinolytisch. Es entfaltet seine Wirkung nicht nur auf Fibrin und Fibrinogen, sondern in geringerem Ausmaß auch auf die Faktoren V und VIII (83).

Die Dosierung des Plasmins muß sehr hoch gewählt werden, da der Körper eine große Antiplasminkapazität besitzt. An den Veränderungen der Blutgerinnungsparameter kann man erkennen, daß die im Versuch gewählte Plasmindosierung von 100 Novo-Einheiten pro kg zur Überwindung der Antiplasminaktivität und zur Bildung einer Hyperplasminämie ausreichend war.

Die Thrombinzeit war infolge der Plasmininfusion bei allen Versuchstieren verlängert, bei Kaninchen Nr. 8 und 10 lag die Thrombinzeit sogar über 2 min. und war nicht meßbar. Der Mittelwert ist deshalb aus den Thrombinzeiten von Kaninchen Nr. 9, 11, 12 gebildet.

Thrombinzeit- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
19,5	31,5	21,7

Die partielle Thromboplastinzeit verlängerte sich bei allen Kaninchen bei Kaninchen Nr. 8 sogar auf 68 sec. part. Thromboplastinzeit- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
21,2	36,9	22,1

Die Thromboplastinzeit ergab bei allen Versuchstieren eine im Ausmaß unterschiedliche Verlängerung, was einer Verminderung des Quickwertes entsprechen würde. Diese Einschränkung der Gerinnungsfähigkeit war auch noch nach 24 Stunden nachweisbar.

Thromboplastinzeit- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
10,8	15,5	12,5

Ein Abfall der Fibrin- und Fibrinogenkonzentration als Zeichen einer ausgeprägten Bildung von Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukten infolge der Plasminwirkung war bei allen Versuchstieren festzustellen. Bei Kaninchen Nr. 8 konnte kein Hitze-fibrinogen im Anschluß an die Plasmininfusion nachgewiesen werden. Die Verminderung des Hitze-fibrinogens war in der Regel von einem erhöhten Fibrinogenspiegel nach 24 Std. gefolgt.

Hitze-fibrinogen- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
415	190	510

Bei allen Kaninchen zeigte sich ein starker Abfall der Leukozytenzahl, der sicherlich nicht mit der Verdünnung des Blutvolumens infolge der Infusion erklärt werden kann. Eine Erklärung könnte in der Tatsache liegen, daß Leukozyten in der Lage sind, Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukte zu verdauen (29). Bei diesem Verdauungsvorgang könnte ein Teil der Leukozyten zugrunde gehen.

Leukozytenzahl- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
6930	2890	5220

Bei der Thrombozytenzahl ergaben sich nur geringe Veränderungen hinsichtlich einer Verringerung der Zahl. Bei Kaninchen Nr. 8 und 11 waren die Thrombozyten allerdings um etwa $100000/\text{mm}^3$ nach der Infusion vermindert.

Thrombozytenzahl- Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
277000	234000	294000

Beim Thrombelastogramm zeigte sich durchweg eine starke Verlängerung von $r + k_1$, bei Kaninchen Nr. 8 sogar auf über 2 Stunden. Dieser Wert wird deshalb bei den Mittelwerten nicht berücksichtigt.

Thrombelastogramm $r + k_1$ - Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
10,0	51,0	12,0

Der Staphylokokken Clumpingtest ergab bei allen Versuchstieren eine sehr starke Erhöhung des Titters, was auf ein exzessives Auftreten von Fibrinogenabbauprodukten hinweist.

Staphylokokken Clumpingtiter - Mittelwerte

Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
2^3	$2^{9,4}$	2^5

Der Äthanoltest ergab bei keinem Versuchstier den Hinweis auf eine eventuelle intravasale Gerinnung.

Bei diesen Versuchen mit Plasmininfusion zeigte ein Versuchstier extreme Veränderungen der Blutgerinnungsparameter (Kaninchen Nr. 8), während alle anderen Versuchstiere in ihrer Reaktionsweise auf die Hyperplasminämie vergleichbar waren.

IX. Experimentelle Ergebnisse bei der Erzeugung einer primären Fibrinolyse durch Streptokinase.

Bei dieser Versuchsreihe wurde vier Kaninchen zur Erzeugung einer primären Fibrinolyse Streptokinase intravenös injiziert.

Zur Ermittlung der wirksamen fibrinolytischen Dosis wurde ein Vorversuch nach Angaben der BEHRINGWERKE mit geronnenem Kaninchenblut unternommen. Die berechnete Streptokinasedosis von 6000 I.E. konnte bei einem 5 kg schweren Versuchstier keine Fibrinolyse hervorrufen, da keinerlei Veränderungen der Blutgerinnungsparameter festgestellt werden konnten.

Deshalb wurde eine vielfach höhere und sicher fibrinolytisch wirkende Dosis von 50000 I.E. Streptokinase für ein 5 kg schweres Kaninchen gewählt.

Die Streptokinase wurde in 0,9 %iger NaCl-Lösung zur Lösung gebracht und langsam injiziert. Die Injektionsstelle muß mehrere Stunden komprimiert werden um ein Verbluten des Versuchstieres zu verhindern.

Blutproben wurden nach 30 min., nach 60 min. und nach 24 Std. entnommen.

Alle vier Versuchstiere überstanden den Versuch unbeschadet.

Versuchsergebnisse bei i.v. Injektion von 50000 I.E. Streptokinase.

Kaninchen Nr. 13

	Normalwert	30 min. nach Injektion	60 min. nach Injektion	24 Std. nach Injektion
Thrombinzeit (sec.)	13,2	20,4	18,2	14,9
Part. Thrombo- plastinzeit	20,9	26,9	24,3	22,2
Thromboplastin- zeit (sec.)	11,3	13,3	12,2	12,6
Hitzefibrin (mg/100ml)	240	240	240	270
Leukozytenzahl pro mm ³	5112	4760	4275	6235
Thrombozytenzahl pro mm ³	386400	422400	286800	370800
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	9,0	14,5	13,0	10,5
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:512	1:128	1:16
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 14

	Normalwert	30 min. nach Injektion	60 min. nach Injektion	24 Std. nach Injektion
Thrombinzeit (sec.)	15,7	24,9	22,2	16,1
Part. Thrombo- plastinzeit	23,2	27,9	26,3	22,9
Thromboplastin- zeit (sec.)	11,7	15,6	13,7	10,8
Hitzefibrin (mg/100ml.)	235	240	240	300
Leukozytenzahl pro mm ³	7675	8230	7940	9140
Thrombozytenzahl pro mm ³	417600	398400	379200	296400
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	11,0	16,0	72,0	14,0
Staphylokokken Clumping Test	1:4	1:1024	1:512	1:8
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 15

	Normalwert	30 min. nach Injektion	60 min. nach Injektion	24 Std. nach Injektion
Thrombinzeit (sec.)	14,5	17,0	21,3	15,3
Part. Thrombo- plastinzeit	19,6	28,7	25,4	20,3
Thromboplastin- zeit (sec.)	17,0	23,6	21,7	18,1
Hitzefibrin ($\frac{mg}{100ml}$)	240	200	200	335
Leukozytenzahl pro mm^3	8520	8170	7260	8895
Thrombozytenzahl pro mm^3	385200	417800	430800	418800
Thrombelastogramm $r + k_1$ (min.)	8,0	19,0	25,0	11,5
Staphylokokken Clumping Test	1:4	1:128	1:128	1:8
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.	neg.

Kaninchen Nr. 16

	Normalwert	30 min. nach Injektion	60 min. nach Injektion	24 Std. nach Injektion
Thrombinzeit (sec.)	15,8	20,9	21,1	17,9
Part. Thrombo- plastinzeit	23,0	24,3	23,7	24,2
Thromboplastin- zeit (sec.)	16,3	15,6	16,1	15,2
Hitzefibrin (mg/100ml)	210	210	210	280
Leukozytenzahl pro mm ³	4980	4785	4630	5260
Thrombozytenzahl pro mm ³	343200	380400	345600	402000
Thrombelastogramm r + k ₁ (min.)	7,5	12,0	18,0	9,5
Staphylokokken Clumping Test	1:8	1:256	1:128	1:32
Äthanoltest	neg.	neg.	neg.	neg.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Streptokinase als direkter Aktivator der Fibrinolyse bewirkt eine Umwandlung des Plasminogens in das aktive Plasmin, was sich unter anderem in einem Absinken des Plasminogenspiegels zeigt (35, 84).

Die plasminogenaktivierende Wirkung der Streptokinase erfolgt gemeinsam mit einem Proaktivator, wobei die Streptokinase unter Bildung eines Komplexes mit Plasminogen bzw. Plasmin reagiert (14).

Infolge der Streptokinasegabe war die Thrombinzeit bei allen vier Versuchstieren verlängert, wobei aber nicht so hohe Werte wie nach Plasmingabe erreicht wurden. Nach 24 Std. zeigte sich immer noch eine leichte Verlängerung.

Thrombinzeit- Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
14,7	20,8	20,6	16,0

Die partielle Thromboplastinzeit zeigte bei den Versuchstieren eine wesentlich geringere Verzögerung als bei den Plasminversuchen.

part. Thromboplastinzeit- Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
21,6	26,9	24,9	22,4

Bei den Streptokinaseversuchen war eine geringe Verlängerung der Thromboplastinzeit, also eine Verminderung des Quickwertes, festzustellen, die nicht so ausgeprägt war wie bei den Plasminversuchen.

Thromboplastinzeit- Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
14,1	17,0	15,9	14,1

Beim Hitzefibrinogen ergab sich durch die Streptokinase-wirkung im Vergleich zu den Plasminversuchen nur eine geringfügige Abnahme. Hatten die Plasmininfusionen bei den Versuchstieren noch einen Fibrinogenabfall um die Hälfte ergeben, zeigte sich das Hitzefibrinogen nach Streptokinasegabe nur bei einem Kaninchen um 40 mg/100 ml vermindert, bei den anderen Versuchstieren war es unverändert.

Die Leukozytenzahl zeigte ebenfalls nach der Streptokinase-gabe nur geringe Veränderungen.

Leukozytenzahl- Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
6580	6490	6030	7390

Die Thrombozytenzahl zeigte sich bei den Versuchstieren wenig verändert, was in Einklang mit den Ergebnissen der Plasminversuche steht.

Thrombozytenzahl- Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
383000	404000	360000	372000

Beim Thrombelastogramm ergab sich eine etwas geringere Verlängerung von $r + k_1$ als bei den Plasminversuchen. Abbildungen der typischen fibrinolytischen Thrombelastogramme sind beigegefügt.

Thrombelastogramm $r + k_1$ Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
9,0	15,5	32,0	11,5

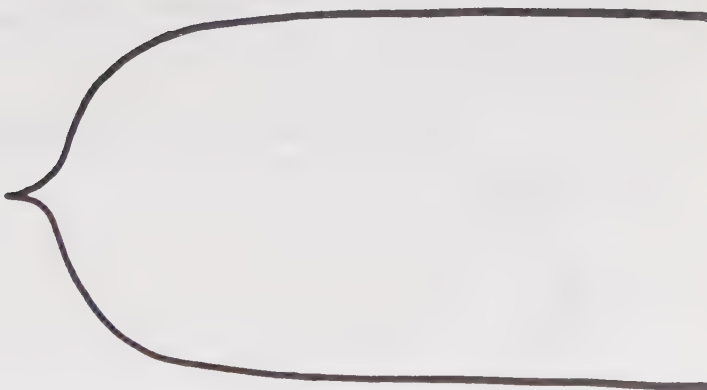
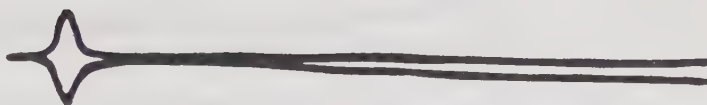
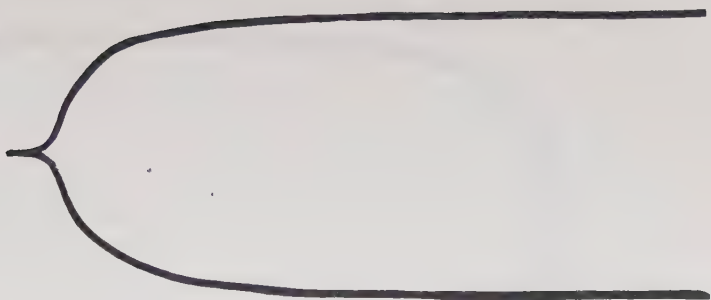
Der Staphylokokken Clumpingtest zeigte bei allen Versuchstieren, ähnlich den Ergebnissen bei den Plasminversuchen, eine starke Erhöhung des Clumpingtiters und somit ein exzessives Auftreten von Fibrinogenabbauprodukten.

Staphylokokken Clumpingtiter- Mittelwerte

Normalwert	nach 30 min.	nach 60 min.	nach 24 Std.
$2^{2,5}$	$2^{8,5}$	$2^{7,5}$	$2^{3,7}$

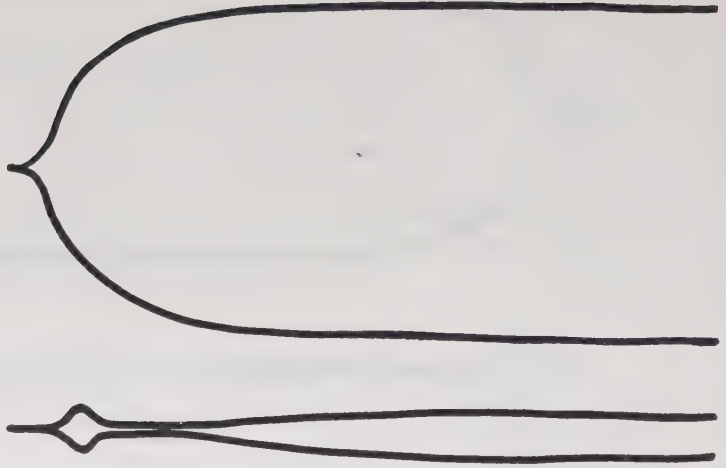
Der Äthanolttest blieb bei allen Versuchstieren unverändert und zeigte keinen Hinweis auf einen intravasal ablaufenden Gerinnungsvorgang

Nachfolgend sind die Thrombelastogramme der vier Kaninchen dargestellt, die mit Streptokinase behandelt wurden. Zu sehen ist jeweils das TEG vor Streptokinasegabe und das TEG nach 30 min und 60 min. In den Abbildungen ist die Fibrinolyse deutlich erkennbar.

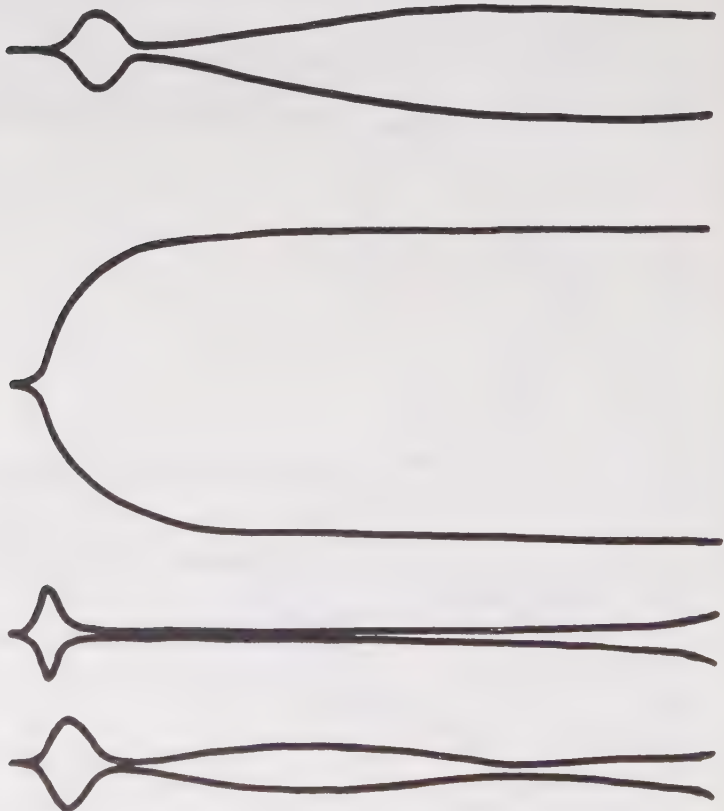


Kaninchen 13

Kaninchen 14



Kaninchen 15



Kaninchen 16

X. Die Thrombozytenfunktion

Im physiologischen Bereich wirken die Thrombozyten als wesentlicher Bestandteil an der Aufrechterhaltung der Gefäßintegrität und im Ablauf der Hämostase mit; im pathologischen Bereich sind sie wesentlich am Zustandekommen der Thrombose und an der Manifestation intravasaler Gerinnungsprozesse beteiligt.

Folgende Eigenschaften der Thrombozyten befähigen sie zur Ausübung ihrer vielfältigen Funktionen:

1. die Adhäsion, also die Haftfähigkeit an extrazellulären Strukturen wie Basalmembran, amorphes Material des Subendothelium, Kollagenfasern, Mikrofibrillen, außerdem an körperfremden Material wie Folien und Glas (11, 77).
2. die Aggregation, die Haftfähigkeit der Thrombozyten an ihresgleichen, die durch Thrombin, Kollagen und ADP ausgelöst werden kann (2, 15, 54, 72, 92).
3. die Gerinnselretraktion durch Eintritt der viskösen Metamorphose mit Ausbildung von Pseudopodien und kontraktilen Strukturen (13, 60).
4. die Speicherung von Thrombozytenfaktoren, Adenosinukleotiden und Gerinnungsfaktoren, außerdem von Fibrinogen an der Plättchenoberfläche (56, 60).

Verletzungen der Gefäßwand mit Endothelschaden führen zur Freilegung von Gewebsstrukturen, an denen die Thrombozyten hängen bleiben, und zur Formation von Fibrin, an dem weitere Plättchen haften bleiben (77).

Man nimmt an, daß Adhäsion und Aggregation auf einem ähnlichen Mechanismus beruhen, der sich aber von dem der Gerinnselretraktion unterscheidet. Das entscheidende Ferment für Adhäsion und Aggregation ist die Plättchenazetylcholinesterase (56).

Die Adhäsion der Thrombozyten kann nur bei Vorhandensein von Fibrinogen stattfinden; es genügen aber auch

Glasflächen, die in fibrinogenhaltiges Plasma getaucht wurden, wobei die Adhäsion linear mit der Konzentration an Fibrinogen korreliert (55, 94).

Ein gut geeignetes Agens, eine Thrombozytenaggregation auszulösen, ist Thrombin. Diese Aggregation ist calciumabhängig und benötigt Fibrinogen als Kofaktor (39). Thrombin wirkt dabei aber nicht auf das Fibrinogen an der Plättchenoberfläche, und auch die hydrolytische Abspaltung des Fibrinopeptids A vom Fibrinogenmolekül durch Thrombin ist nicht der auslösende Vorgang zur Thrombozytenaggregation, was dadurch bewiesen werden konnte, daß Reptilase keine Aggregation der Thrombozyten auslösen kann (2, 91, 92).

Untersuchungen lassen vermuten, daß durch Thrombin die Glykolyse stimuliert wird und es dadurch zu einem Anstieg des ATP in den Thrombozyten kommt. ATP führt dann zur Dissoziation von Aktomyosin in Aktin und Plättchenmyosin. Weiter konnte festgestellt werden, daß sich der Gehalt der Thrombozyten an ATP und ADP nach kollagen-induzierter Aggregation auf die Hälfte vermindert (2, 72).

Die Aggregation der Thrombozyten kann durch lösliche Komplexe, wie sie bei der intravasalen Gerinnung auftreten, gesteigert werden, andererseits konnte mehrfach beobachtet werden, daß infolge Plasmineinwirkung gebildete Fibrinogenabbauprodukte zu einer Hemmung der Aggregation führen, die bis zur völligen Aggregationshemmung bei plasminbehandelten Thrombozyten geht (28, 45, 46, 70).

Bei der Aggregation setzen die Plättchen einen Plättchenfaktor 4 frei, der die Eigenschaft besitzt, lösliche Fibrinmonomerkomplexe zur Ausfällung zu bringen und den antikoagulierenden Effekt der Fibrinogen- und Fibrinabbauprodukte zu neutralisieren (2, 85).

Im Gegensatz dazu haben unbehandeltes Fibrinogen und vollpolymerisiertes Fibrin keinen Einfluß auf die Thrombozytenfunktion. Polymerisierendes Fibrin kann mit

Thrombozyten reagieren, wobei geringe Mengen an Serotonin, Adeninnukleotiden, Plättchenfaktor 4 und Laktatdehydrogenase freigesetzt werden. Dies beruht aber nicht auf einer "Release-reaktion" der Thrombozyten und kann mit EDTA völlig unterbunden werden. Außerdem können bestimmte EDTA- und hohe Citratkonzentrationen die Aggregation wie die Adhäsion an Glas verhindern (16, 77, 85).

In Tierversuchen konnte festgestellt werden, daß Drogen wie Amitryptilin und Acetylsalicylsäure, die die Release-reaktion der Thrombozyten unterdrücken, nicht in der Lage sind, die primäre Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten zu hemmen (6).

Gesichert ist dagegen die aggregationshemmende und adhäsionshemmende Wirkung der Fibrinogenabbauprodukte, wobei es nach KOWALSKI und Mitarbeitern (45) unwesentlich ist, ob die Abbauprodukte durch Plasmin- oder Streptokinaseeinwirkung entstanden sind, und welches Agens die Thrombozytenaggregation auslöst. Um die Thrombozytenfunktion zu beeinträchtigen sind Konzentrationen von Fibrinogenabbauprodukten notwendig, die auch die Thrombinzeit signifikant erhöhen, worauf nachfolgend noch näher eingegangen wird.

XI. Experimentelle Ergebnisse zur Thrombozytenfunktion bei disseminierter intravasaler Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse und bei primärer Fibrinolyse.

Bei den Versuchen mit Thrombininfusion, Plasmininfusion und Streptokinasegabe wurde jeweils neben den Gerinnungsuntersuchungen ein Test zur Messung der Thrombozytenaggregation und ein Test zur Messung der Thrombozytenadhäsion an Glas durchgeführt.

Folgende Versuchsergebnisse zeigten sich:

Thrombozytenaggregation an Kollagen bei Thrombininfusion

		Normalwert		60 min. nach Infusion		24 Std. nach Infusion	
		Thrombozyten $\frac{3}{\text{pro mm}}$	Prozent %	Thrombozyten $\frac{3}{\text{pro mm}}$	Prozent %	Thrombozyten $\frac{3}{\text{pro mm}}$	Prozent %
Kaninchen 1							
Kollagen	0 y	356400	100	285600	100	349200	100
	1 y	78000	22	228000	80	157200	45
	2 y	46800	13	97200	34	105600	30
	3 y	36000	10	54000	19	97200	28
	4 y	14400	4	28800	10	80400	23
	5 y	10800	3	22800	8	66000	19
	6 y	9600	3	14400	5	49200	14
Kaninchen 2							
Kollagen	0 y	423600	100	346800	100	374400	100
	1 y	156000	37	310800	89	232800	62
	2 y	123600	29	196800	57	190800	51
	3 y	100800	24	106800	31	150000	40
	4 y	58800	14	73200	21	118800	32
	5 y	33600	8	34800	11	93600	25
	6 y	28800	7	27600	8	45600	12
Kaninchen 3							
Kollagen	0 y	277200	100	162000	100	200400	100
	1 y	87600	31	153600	94	154800	72
	2 y	66000	24	121200	75	81600	40
	3 y	48000	17	91200	56	61200	31
	4 y	37200	13	70800	43	42000	20
	5 y	24000	9	66000	41	26400	13
	6 y	13200	5	52800	33	20400	10
Kaninchen 4							
Kollagen	0 y	195600	100	172800	100	373200	100
	1 y	123600	63	166800	96	138000	37
	2 y	68400	35	67200	39	112800	30
	3 y	44400	23	49200	28	82800	22
	4 y	22800	12	39600	23	43200	12
	5 y	8400	4	18000	10	26400	7
	6 y	7200	4	8400	5	19200	5

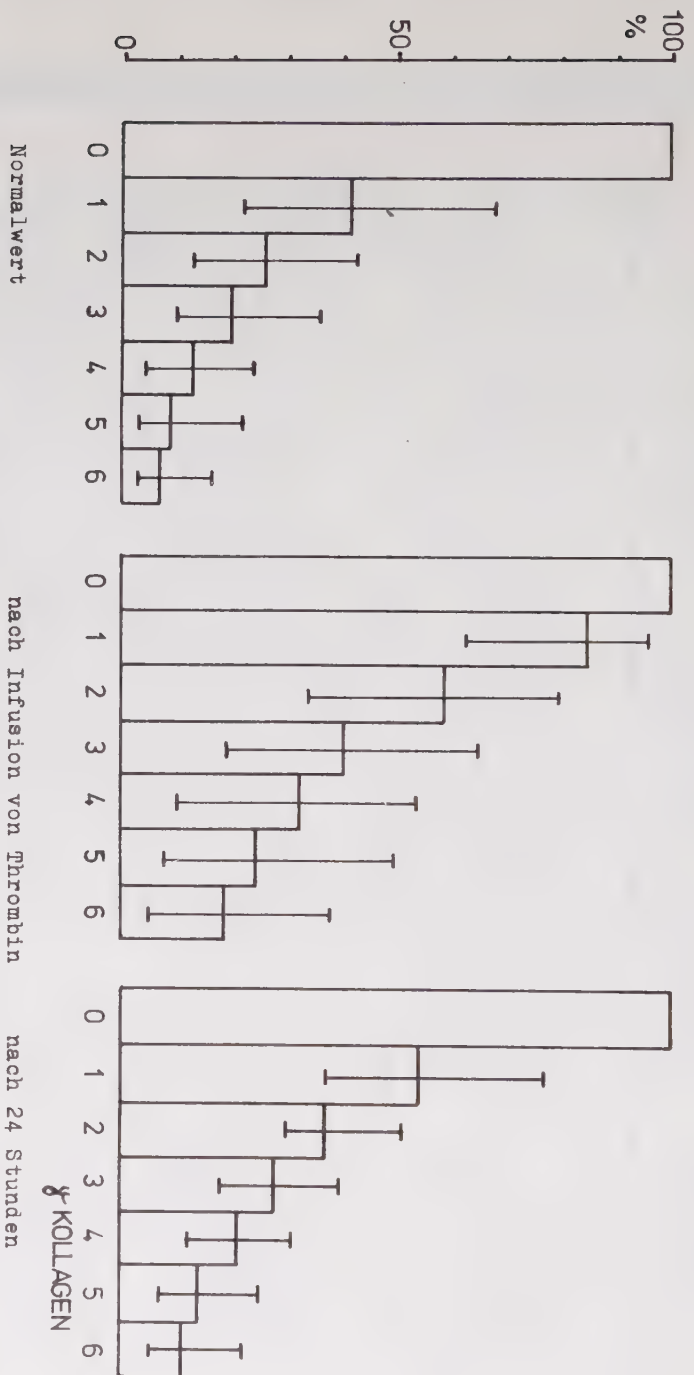
		Normalwert		60 min. nach Infusion		24 Std. nach Infusion	
		Thrombo- zyten pro mm ³	Pro- zent %	Thrombo- zyten pro mm ³	Pro- zent %	Thrombo- zyten pro mm ³	Pro- zent %
Kaninchen 5							
Kollagen	0g	268800	100	282000	100	232800	100
	1g	124800	46	234000	84	126000	53
	2g	75600	28	217200	77	81600	35
	3g	61200	23	166800	59	42000	18
	4g	52800	20	150000	53	36000	15
	5g	40800	15	112800	40	20400	9
	6g	32400	12	96000	34	15600	7
Kaninchen 6							
Kollagen	0g	572400	100	375600	100	399600	100
	1g	151200	26	236400	63	198000	50
	2g	74400	13	202800	54	126000	32
	3g	48000	8	115200	31	74400	19
	4g	28800	5	93600	25	57600	14
	5g	20400	4	56400	15	32400	8
	6g	19200	3	48000	13	27600	7
Kaninchen 7							
Kollagen	0g	315600	100	166800	100	182200	100
	1g	213600	68	158400	94	100800	55
	2g	120000	38	132000	80	76800	42
	3g	114000	36	109200	65	73200	40
	4g	75600	24	90000	54	56400	31
	5g	69600	22	84000	50	44400	24
	6g	50400	16	63600	38	40800	22

Thrombozytenaggregation an Kollagen bei Plasmininfusion

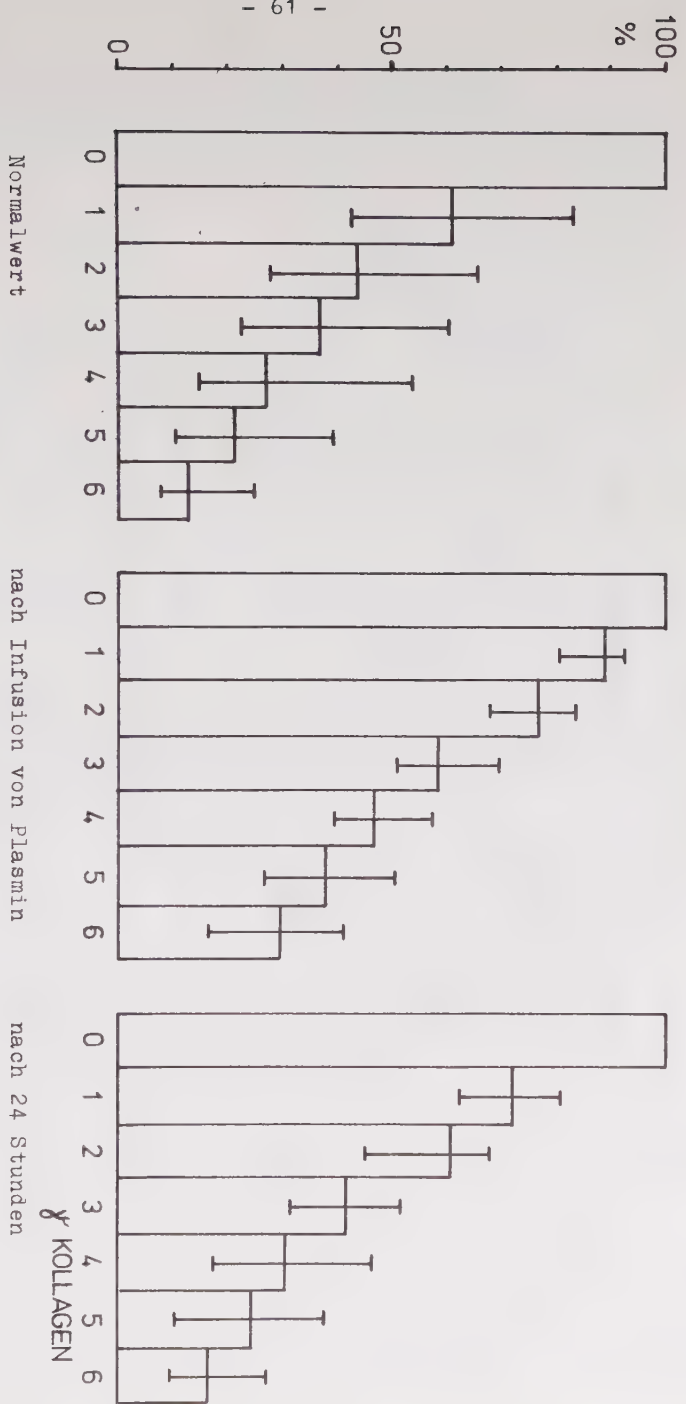
Normalwert		60 min. nach Infusion		24 Std. nach Infusion	
Thrombozyten pro mm ³	Prozent %	Thrombozyten pro mm ³	Prozent %	Thrombozyten pro mm ³	Prozent %
Kaninchen 8					
Kollagen	0g	274800	100	289200	100
	1g	118800	43	264800	91
	2g	76800	28	244000	84
	3g	63600	23	154800	54
	4g	58800	21	115200	40
	5g	46800	17	96000	33
	6g	36000	13	62400	21
Kaninchen 9					
Kollagen	0g	133200	100	181200	100
	1g	75600	57	169200	93
	2g	61200	46	152400	84
	3g	45600	34	127200	70
	4g	30000	23	99600	55
	5g	21600	16	82800	45
	6g	18000	13	76200	42
Kaninchen 10					
Kollagen	0g	169200	100	492000	100
	1g	121200	72	444000	90
	2g	70800	42	360000	73
	3g	51600	30	252000	51
	4g	39600	23	204000	41
	5g	31200	18	132000	27
	6g	14400	8	84000	17
Kaninchen 11					
Kollagen	0g	481200	100	499200	100
	1g	250800	52	408000	81
	2g	184800	38	338400	68
	3g	144000	29	267600	53
	4g	74400	15	228800	45
	5g	68400	14	192000	38
	6g	49200	10	158400	31
Kaninchen 12					
Kollagen	0g	248400	100	257000	100
	1g	212400	85	236400	92
	2g	164400	66	195600	76
	3g	152400	61	174000	68
	4g	134400	54	147600	58
	5g	96600	40	132000	51
	6g	62400	25	97200	38
Kollagen	0g	248400	100	214800	100
	1g	212400	85	146400	68
	2g	164400	66	97200	45
	3g	152400	61	66000	31
	4g	134400	54	56400	26
	5g	96600	40	43200	20
	6g	62400	25	25200	12

Thrombozytenaggregation an Kollagen bei Streptokinasegabe

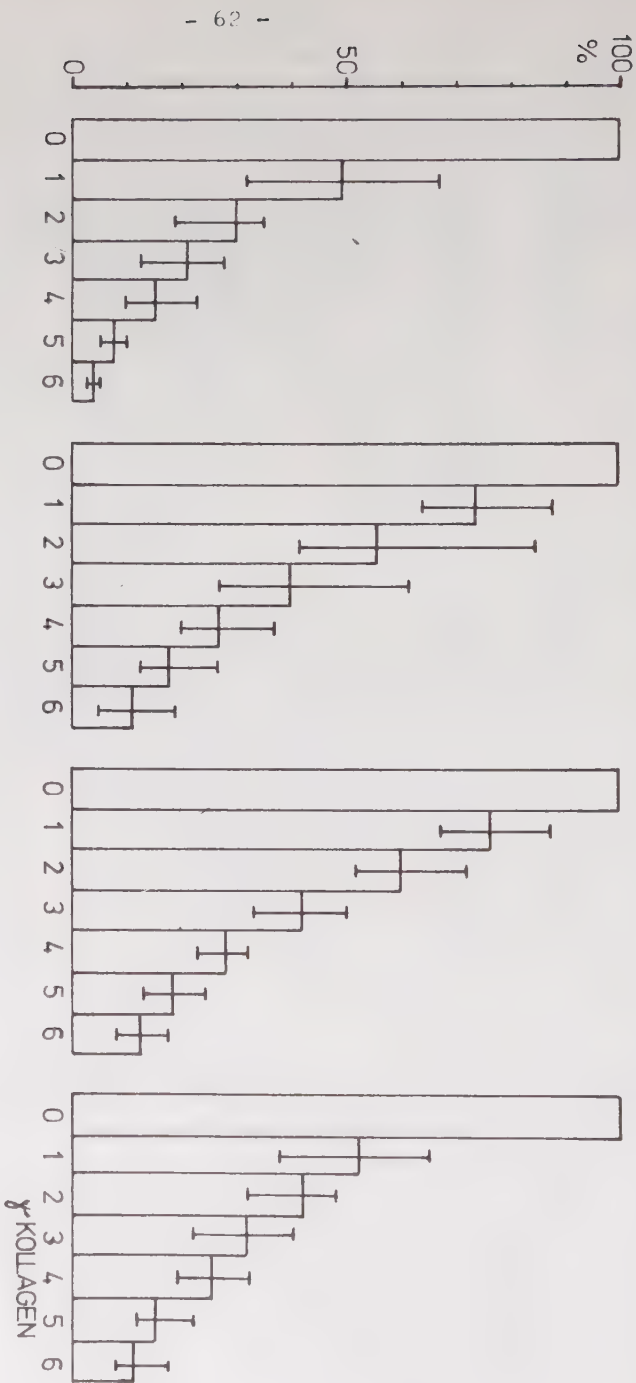
Normalwert		30 min. nach Injektion		60 min. nach Injektion		24 Std. nach Injektion	
Thrombo- zyten pro mm^3	Pro- zent %	Thrombo- zyten pro mm^3	Pro- zent %	Thrombo- zyten pro mm^3	Pro- zent %	Thrombo- zyten pro mm^3	Pro- zent %
minchen 13							
261600	100	271200	100	268800	100	313200	100
84000	32	183600	68	193200	72	144000	46
50400	19	130800	48	142800	53	118800	38
34800	13	88800	33	106800	40	94800	30
25200	10	72000	26	86400	32	75600	24
19600	7	48000	18	64800	24	37200	12
13200	5	28800	11	45600	17	31200	10
minchen 14							
238800	100	228000	100	243600	100	217200	100
160800	67	202400	88	212400	87	141600	65
74400	31	196800	85	176400	72	104400	48
40800	17	142800	62	124800	50	78000	36
28800	12	84000	37	72000	29	40800	19
14400	6	62400	27	32400	13	30000	14
9600	4	44400	19	24000	10	16800	8
minchen 15							
214400	100	282000	100	238800	100	258000	100
98400	46	181200	64	160800	67	98400	38
74400	35	117600	42	124800	52	82800	32
56400	26	75600	27	105600	44	56400	22
33600	16	57600	20	62400	26	62400	24
16800	8	40800	14	40800	17	33600	13
7200	3	28800	10	28800	12	22800	9
minchen 16							
260000	100	291600	100	314400	100	279600	100
136800	52	211200	73	254400	80	165600	59
86400	33	148800	51	198000	63	134400	48
72000	28	115200	39	103200	33	112800	40
58800	23	75600	26	73200	23	88800	32
26800	10	38400	13	54000	17	61200	22
12000	5	14400	5	24000	8	48000	17



Thrombozytenaggregation nach Thrombin-Infusion (200 Einheiten / kg Körpergewicht)



Thrombozytenaggregation an Kollagen nach Plasmin-Infusion (100 Novo-Einheiten / kg)



Thrombozytenaggregation an Kollagen nach Injektion von Streptokinase (50000 Einheiten)

Statische Adhäsion an Zaponlack bei Thrombininfusion

Normalwert		60 min. nach Infusion		24 Std. nach Infusion	
Thrombo- zyten ₃ pro mm ³	Pro- zent %	Thrombo- zyten ₃ pro mm ³	Pro- zent %	Thrombo- zyten ₃ pro mm ³	Pro- zent %
Kaninchen 1					
237600	100	186000	100	241200	100
230400	97	130800	70	202800	85
Kaninchen 2					
193200	100	147600	100	165600	100
132000	68	96000	65	132000	79
Kaninchen 3					
433200	100	321600	100	280800	100
250800	58	93600	29	192000	68
Kaninchen 4					
452800	100	277200	100	216000	100
388800	86	200400	72	151200	70
Kaninchen 5					
386400	100	364800	100	226800	100
322800	83	244800	67	156900	69
Kaninchen 6					
337200	100	364800	100	204000	100
232800	69	298800	82	115200	56
Kaninchen 7					
266400	100	196800	100	513200	100
206400	78	66000	35	153600	49

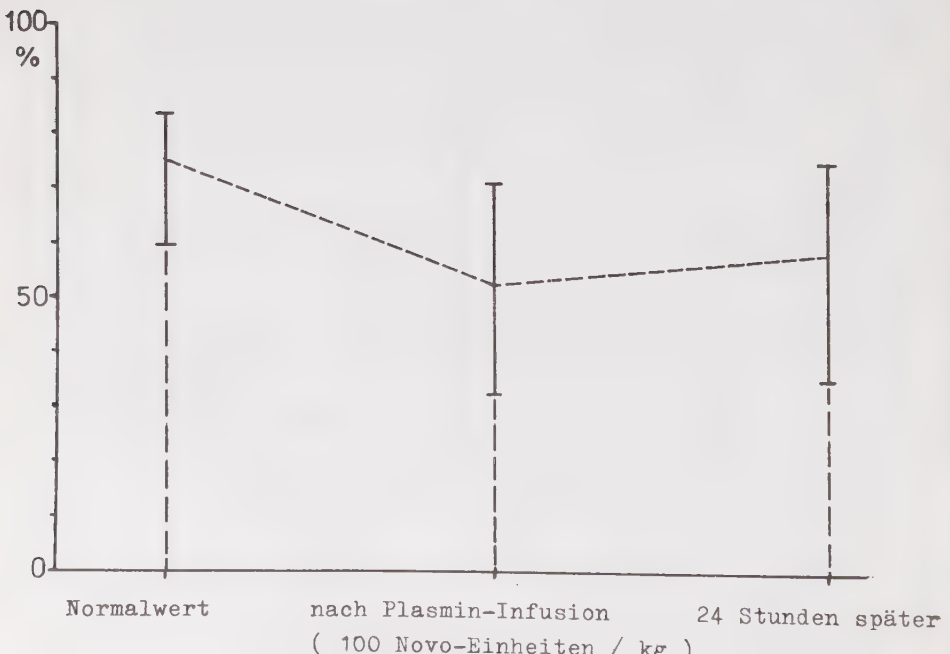
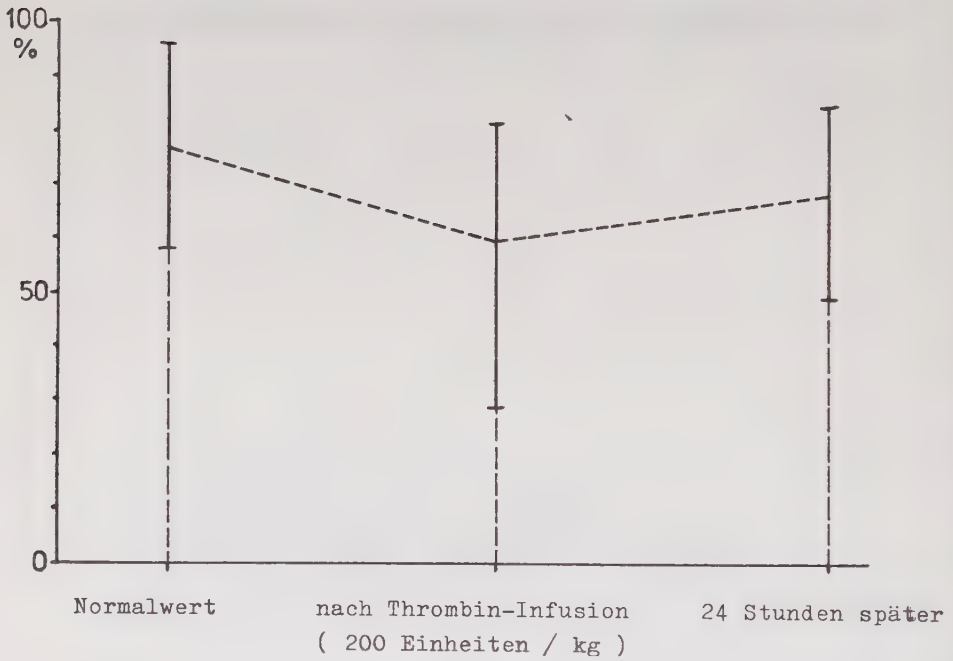
Statische Adhäsion an Zaponlack bei Plasmininfusion

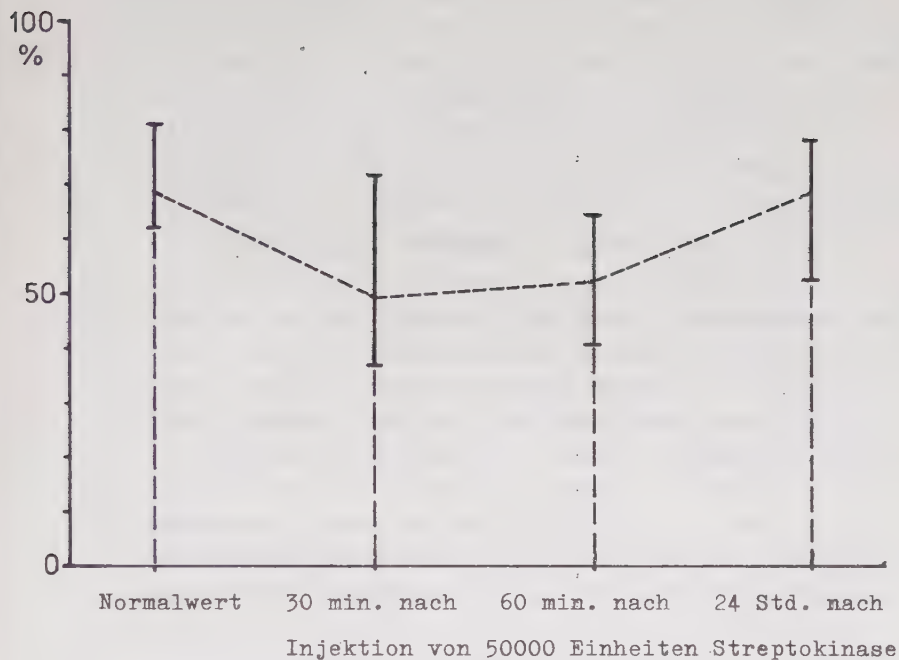
Normalwert		60 min. nach Infusion		24 Std. nach Infusion	
Thrombozyten pro mm ³	Prozent %	Thrombozyten pro mm ³	Prozent %	Thrombozyten pro mm ³	Prozent %
Kaninchen 8					
338400	100	586800	100	474000	100
265200	78	289200	49	289200	61
Kaninchen 9					
572400	100	400800	100	439200	100
474400	83	278400	69	285600	65
Kaninchen 10					
540000	100	190000	100	320400	100
450000	83	136000	71	241200	75
Kaninchen 11					
303600	100	430800	100	355200	100
178800	59	138000	32	156000	44
Kaninchen 12					
376800	100	249000	100	222000	100
267600	73	97200	39	78000	35

Statische Adhäsion an Zaponlack bei Streptokinasegabe

Normalwert		30 min. nach Injektion		60 min. nach Injektion		24 Std. nach Injektion	
Thrombo- zyten mm^3 pro mm^3	Pro- zent %	Thrombo- zyten mm^3 pro mm^3	Pro- zent %	Thrombo- zyten mm^3 pro mm^3	Pro- zent %	Thrombo- zyten mm^3 pro mm^3	Pro- zent %
Mäuschen 13							
163200	100	219600	100	228000	100	174000	100
108000	62	81600	37	93600	41	123600	71
Mäuschen 14							
400800	100	320400	100	361200	100	411600	100
324000	81	230400	72	234000	65	325200	79
Mäuschen 15							
324000	100	286800	100	333600	100	402000	100
226800	70	114000	40	172800	52	212400	53
Mäuschen 16							
206400	100	216000	100	259200	100	361200	100
130800	63	106800	51	139200	54	267600	74

Die STATISCHE ADHÄSION von Thrombozyten an mit Zaponlack
beschichtetem Glas





Angegeben ist jeweils der höchste und niedrigste gemessene Wert.

Die gemittelten Werte sind durch die gestrichelte Linie miteinander verbunden und stammen

beim Thrombinversuch von sieben Kaninchen,

beim Plasminversuch von fünf Kaninchen,

beim Streptokinaseversuch von vier Kaninchen.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Bei allen drei Versuchsreihen konnte mit Hilfe der Funktionsteste eine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Aggregation und zur Adhäsion festgestellt werden. Die Hemmung der Thrombozytenfunktionen war von zeitlich begrenzter Art und hatte sich 24 Stunden nach Durchführung der Versuche bereits wieder dem Ausgangswert angenähert.

Die Ursache für die starke Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktionen liegt in dem gehäuften Auftreten von Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukten, das mit dem Staphylokokken Clumpingtest und mit der Verlängerung der Thrombinzeit nachgewiesen werden konnte. Die Versuchsergebnisse stimmen mit den Angaben von BEDI und WOLF (12) überein.

Für das Ausmaß der Aggregations- und Adhäsionshemmung erwies es sich als unwesentlich, ob die Fibrinogenabbauprodukte durch primäre oder sekundäre Aktivierung der Fibrinolyse entstanden.

Es ist zu berücksichtigen, daß die Thrombozytenzahl nach den Thrombininfusionen im Gegensatz zu den Plasmininfusionen und zur Streptokinasegabe stark verringert war. Die Aggregations- und Adhäsionsversuche wurden also nur mit den Thrombozyten durchgeführt, die die thrombininduzierte intravasale Thrombozytenaggregation überlebt hatten. Dabei besteht die Möglichkeit, daß die überlebenden Plättchen von vorne herein eine geringere Fähigkeit zur Aggregation und Adhäsion besitzen, als die Plättchen, die im Verlauf der intravasalen Gerinnungsvorgänge verbraucht werden.

XII. Experimentelle Ergebnisse zur Korrelation zwischen Thrombinzeit und Fibrinogenabbauprodukten.

Mehrfach wurde bereits in Versuchsreihen sowohl in vitro, als auch in vivo der Nachweis geführt, daß Fibrinogenabbauprodukte neben anderen Auswirkungen auch die Plasma-Thrombinzeit verlängern (7, 8, 10, 23, 33).

Dabei konnte festgestellt werden, daß diese Thrombinzeitverlängerung vorübergehend und davon abhängig ist, welche Relation die Konzentrationen von Fibrinogen und Fibrinogenspaltprodukten zueinander haben (7, 10). Größer noch ist die Abhängigkeit von der Art der Fibrinogenabbauprodukte. Die beim Fibrinogenabbau durch Plasmin frühzeitig entstehenden Fragmente X und Y beeinflussen die Thrombinzeit wesentlich stärker als die spät erscheinenden Fragmente D und E (7).

Fibrinabbauprodukte, wie sie aus polymerisiertem Fibrin entstehen sind hingegen ohne Einfluß auf die Thrombinzeit (8).

HAWIGER und Mitarbeiter (33) konnten eine Korrelation zwischen der Plasma-Thrombinzeit und dem Staphylokokken Clumpingtiter beobachten. Diese Korrelation beruht darauf, daß der Staphylokokken Clumpingtest gerade die Fibrinogenabbauprodukte mißt, die die Thrombinzeit verlängern, nämlich Fragment X und Y.

Bei meinen Versuchsreihen wurde deshalb versucht, eine eventuell vorhandene Korrelation zwischen Thrombinzeit und Staphylokokken Clumpingtiter aufzuzeigen.

Da die Versuchstiere hinsichtlich der Thrombinzeit unterschiedliche Ausgangswerte hatten, wurde die Korrelation zur Verlängerung der Thrombinzeit festgestellt. Für diese Berechnung wurden nur die Ergebnisse aus den Versuchsreihen verwendet, bei denen eine primäre Fibrinolyse erzeugt wurde, also die Versuche mit Plasmininfusion und Streptokinasegabe.

Die einzelnen Versuche mit Plasmin-Infusion, aufgeschlüsselt nach Thrombinzeit, Thrombinzeitverlängerung gegenüber dem Ausgangswert und entsprechendem Staphylokokken-Clumping-Titer.

	Normalwert	60 min. nach Infusion	24 Std. nach Infusion
<u>Kaninchen 8</u>			
Thrombinzeit (sec.)	19,2	über 2 min.	22,9
Thrombinzeit- verlängerung		----	3,7
Clumpingtiter	1:4	1:2048	1:32
<u>Kaninchen 9</u>			
Thrombinzeit (sec.)	18,4	31,7	22,6
Thrombinzeit- verlängerung		13,3	4,2
Clumpingtiter	1:8	1:512	1:32
<u>Kaninchen 10</u>			
Thrombinzeit (sec.)	17,3	über 2 min.	25,3
Thrombinzeit- verlängerung		----	8,0
Clumpingtiter	1:16	1:2048	1:64
<u>Kaninchen 11</u>			
Thrombinzeit (sec.)	21,6	27,6	22,8
Thrombinzeit- verlängerung		6,0	1,2
Clumpingtiter	1:8	1:128	1:32
<u>Kaninchen 12</u>			
Thrombinzeit (sec.)	18,3	35,3	19,6
Thrombinzeit- verlängerung		17,0	1,3
Clumpingtiter	1:8	1:512	1:16

Bei Kaninchen 8 und 10 lag die Thrombinzeit 60 min. nach der Infusion über 2 Minuten und war nicht meßbar. Diese beiden Kaninchen erzielten auch die höchsten Clumpingtiter.

Die vier Versuche mit Injektion von Streptokinase (50 000 Einheiten), aufgeschlüsselt nach Thrombinzeit, Thrombinzeitverlängerung gegenüber dem Ausgangswert und entsprechenden Staphylokokken-Clumping-Titer.

	Normalwert	30 min. nach Injektion	60 min. nach Injektion	24 Std. nach Injektion
<u>Kaninchen 13</u>				
Thrombinzeit (sec.)	13,2	20,4	18,2	14,9
Thrombinzeit- verlängerung		7,2	5,0	1,7
Clumpingtiter	1:8	1:512	1:128	1:16
<u>Kaninchen 14</u>				
Thrombinzeit (sec.)	15,7	24,9	22,2	16,1
Thrombinzeit- verlängerung		9,2	6,5	0,4
Clumpingtiter	1:4	1:1024	1:512	1:8
<u>Kaninchen 15</u>				
Thrombinzeit (sec.)	14,5	17,0	21,3	15,3
Thrombinzeit- verlängerung		2,5	6,8	0,8
Clumpingtiter	1:4	1:128	1:128	1:8
<u>Kaninchen 16</u>				
Thrombinzeit (sec.)	15,8	20,9	21,1	17,9
Thrombinzeit- verlängerung		5,1	5,3	2,1
Clumpingtiter	1:8	1:256	1:128	1:32

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Bei der experimentellen Erzeugung einer primären Fibrinolyse durch Plasmin und Streptokinase konnte eine positive Korrelation zwischen Thrombinzeitverlängerung und Höhe des Staphylokokken Clumpingtiters beobachtet werden

Die Korrelationsgleichung wurde mit einem Rechencomputer der Firma HEWLETT - PACKARD berechnet.

Für die Korrelationsgleichung $Y = m X + C$ wurden die Werte erhalten:

$$m = 1,480$$

$$C = -4,159$$

Der Korrelationskoeffizient wurde mit $r = 0,855$ berechnet.

Die Korrelationsgleichung lautet:

$$Y = 1,480 X - 4,159$$

XIII. Diskussion.

Mit den vorliegenden Versuchsreihen konnte bestätigt werden, daß Thrombin als Infusion verabreicht intravasaal eine Umsatzstörung des hämostatischen Systems aktiviert, die zum Verbrauch von Thrombozyten und gerinnungsaktivem Plasmaprotein führt.

Die Phase der Hyperkoagulabilität wird von einer sekundären Aktivierung des fibrinolytischen Systems begleitet, was durch den Nachweis von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten mit Hilfe des Staphylokokken Clumpingtests bestätigt werden konnte.

Als Indikatoren für disseminierte intravasale Gerinnungsvorgänge bewährten sich die Abnahme der Thrombozytenzahl, das Absinken des Hitzefibrinogenspiegels und der Äthanoltest, der die Bildung löslicher Fibrinmonomere und Fibrinmonomer-Fibrinogenkomplexe anzeigt.

Die Aussagekraft der Thromboplastinzeit (Quickwert), der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und des Thrombelastogramms war in meiner Versuchsreihe hinsichtlich der Hyperkoagulabilität unzureichend, da diese Parameter mehr die Phase der sekundären Fibrinolysesteigerung erfaßten.

Bei den Versuchen zur Erzeugung einer primären Hyperfibrinolyse zeigten sich Unterschiede zwischen den auslösenden Faktoren Plasmin und Streptokinase.

Zwei Versuchstiere (Nr. 8, 10) zeigten hinsichtlich ihrer Antiplasminkapazität eine verminderte Toleranz auf die Infusion von Plasmin. Sie erzielten extrem hohe Staphylokokken Clumpingtiter, die Thrombinzeit war 60 min. nach Infusionsende nicht meßbar, bei Kaninchen Nr. 8 waren außerdem der Fibrinogenspiegel und das Thrombelastogramm nicht meßbar.

Die Versuchstiere, die Streptokinase erhielten, zeigten geringere Verlängerungen der Thrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit als die Tiere mit Plasmininfusion.

Die größte Differenz zwischen Plasmin- und Streptokinaseinduzierter Hyperfibrinolyse ergab sich beim Hitzefibrinogenspiegel. Konnte mit Plasmin noch ein starker Abfall des Fibrinogenspiegels erzielt werden, zeigt sich nach Streptokinasegabe nur bei einem Versuchstier ein geringfügiges Absinken des Plasmafibrinogens, obwohl gleichzeitig mit dem Staphylokokken Clumpingtest ein exzessives Auftreten von Fibrinogenabbauprodukten nachgewiesen werden konnte.

Eine Erklärung dafür könnte sein, daß die Hitzepräzipitation des Fibrinogens nach SCHULZ nicht spezifisch das Fibrinogen erfaßt und ein Teil der Fibrinogenabbauprodukte in das Präzipitat mit eingeht. Es dürfte empfehlenswert sein, bei der Laborkontrolle fibrinolytischer Zustände eine andere Fibrinogenbestimmungsmethode z.B. die nach CLAUSS zu verwenden.

Nach PILGERSTORFER (83) und HEIMBURGER (35) stellen auch die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quickwert) und der partiellen Thromboplastinzeit keine sehr gut geeigneten Parameter für die Laborkontrolle der Fibrinolyse dar, da die Werte beider Tests durch die fibrinolytische Aktivität nur indirekt beeinflusst werden, und zwar dadurch, daß die Faktoren V, VIII sowie II, VII, IX und X vom Plasmin direkt zerstört bzw. inaktiviert werden.

PILGERSTORFER (83) empfiehlt deshalb die Thrombinzeit, die Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS, das Zählen der Thrombozyten, den Heparintoleranztest und das Thrombelastogramm, das nicht nur die antikoagulierende Wirkung der Fibrinogenspaltprodukte, sondern auch die aktuelle lytische Aktivität im Plasma registriert. Wir möchten dem noch den Staphylokokken Clumpingtest hinzufügen, der sich zum Nachweis der Fibrinogenabbauprodukte sehr gut eignet.

Auf Grund vielfacher Literaturhinweise (12, 28, 45, 46, 70, 76) wurde bei meinen Versuchsreihen der Veränderung der Thrombozytenfunktion besondere Aufmerksamkeit zuteil.

Mit Hilfe des Thrombozytenaggregationstests nach R. MARX und SCHULTE (63) und der Messung der statischen Adhäsion nach R. MARX und Mitarbeitern (64) war es möglich, bei Zuständen der Hyperkoagulabilität wie auch der Hyperfibrinolyse eine starke Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Aggregation und Adhäsion festzustellen.

Diese Funktionshemmung der Thrombozyten kann man auf die Bildung der Fibrinogenabbauprodukte zurückführen, da Fibrinogen selbst und vollpolymerisiertes Fibrin keinen Einfluß auf die Thrombozytenfunktion haben (12, 45, 46, 76, 77).

Der Mechanismus der Funktionshemmung durch Fibrinogenspaltprodukte ist bislang noch ungeklärt. Man kann aber vermuten, daß das Fibrinogen an der Oberfläche der Thrombozyten eine entscheidende Rolle spielt.

MASON (55) konnte feststellen, daß die Thrombozytenadhäsion an Glasflächen linear mit der vorhandenen Fibrinogenkonzentration korreliert; man kann deshalb annehmen, daß eine Verminderung des Fibrinogens an der Thrombozytenoberfläche oder auch eine Moleküländerung durch Plasminewirkung die fibrinogenabhängige Thrombozytenadhäsion und Aggregation beeinflussen.

Der antikoagulierende Effekt der Fibrinogenspaltprodukte konnte in den vorliegenden Experimenten ebenfalls bestätigt werden. Die Funktionshemmung der Thrombozyten macht sicher nur einen Teil der antikoagulierenden Wirkung aus, die sich in der Verlängerung der Plasma-Thrombinzeit manifestiert. Sicher ist nach den Untersuchungen von ARNESEN (8), daß allein Abbauprodukte des Fibrinogens einen Einfluß auf die Thrombinzeit haben, während Fibrinspaltprodukte, die aus polymerisiertem Fibrin bei der sekundären Fibrinolyse entstehen, keine Thrombinzeitverlängerung bewirken. Damit wären auch die geringfügigen Änderungen der Thrombinzeit bei den Versuchen mit Thrombininfusion zu erklären.

Die von HAWIGER (33) festgestellte Abhängigkeit der Thrombinzeit von der Menge der gebildeten Fibrinogenabbauprodukte, und zwar besonders der Fragmente X und Y, konnte auch in meinen Experimenten beobachtet werden. Da der Staphylokokken Clumpingtest vor allem ein Maßstab für das Auftreten der Fragmente X und Y ist, empfiehlt sich der Clumpingtiter als Vergleichsparameter zur Thrombinzeit. Ein positiver Korrelationskoeffizient konnte bei den Plasmin- und Streptokinaseversuchen zwischen Thrombinzeitverlängerung und Staphylokokken Clumpingtiter errechnet werden. Somit kann die Bestimmung der Plasma-Thrombinzeit orientierend zur Diagnostik fibrinolytischer Zustandsbilder und zur Kontrolle der thrombolytischen Therapie eingesetzt werden.

XIV. Zusammenfassung

1. Beim Kaninchen konnte durch Infusion von Thrombin eine disseminierte intravasale Gerinnung erzeugt werden, die von einer sekundären Steigerung der Fibrinolyse gefolgt war.
2. Es wurde beim Kaninchen durch Infusion von Plasmin und in einer anderen Versuchsreihe durch Gabe von Streptokinase eine primäre Hyperfibrinolyse erzeugt.
3. Die Veränderungen der Blutgerinnungsparameter bei intravasaler Gerinnung und bei Fibrinolyse wurden beobachtet.
4. Die Brauchbarkeit des Äthanoltests und des Staphylokokken Clumpingtests für die Diagnostik von Zuständen der Hyperkoagulabilität und Hyperfibrinolyse wurde bestätigt.
5. Es wurden die Veränderungen der Thrombozytenfunktion bei Hyperkoagulabilität und Fibrinolyse untersucht.
6. Es konnte bestätigt werden, daß Fibrinogenabbauprodukte die Aggregation und Adhäsion der Plättchen stark beeinträchtigen.
7. Es konnte eine Korrelation zwischen Staphylokokken Clumpingtiter und Thrombinzeit festgestellt werden.

XV. Literaturverzeichnis

1. ABILDGAARD U., K. GRAVEM, H.C. GODAL
Assay of Progressiv Antithrombin in Plasma
Thromb. Diath. haemorrh., 24, 224, 1970
2. ALEDORT L.M. Platelet Aggregation
The Circulating Platelet, edited by Sh.A.
Johnson, Academic Press, New York-London
259, 1971
3. ALKJAERSIG N., S. FISCHER
Proteolysis of Fibrinogen by Plasmin
Thromb. Diath. haemorrh., 11, 284, 1964
4. ALLINGTON M.J. Fibrinogen and Fibrin Degradation Products
and the Clumping of Staphylococci by Serum
Brit. J. Haemat., 13, 550, 1967
5. ALLINGTON M.J. Detection of Fibrin(ogen) Degradation Pro-
ducts by a Latex Clumping Method
Scand. J. Haemat., Suppl. 13, 115, 1971
6. ARFORS K.E., D. BERGQVIST, S. BYGDEMAN, F.N. MCKENZIE,
E. SVENSJÖ
The Effect of Inhibition of the Platelet
Release Reaction on Platelet Behaviour in
vitro and in vivo
Scand. J. Haemat., 9, 322, 1972
7. ARNESEN H. Fibrinogen Degradation Products and Fibrin-
ogen to Fibrin Conversion
Scand. J. Haemat., Suppl. 13, 245, 1971
8. ARNESEN H. Studies on the Thrombin Clotting Time
II. The Influence of Fibrin Degradation
Products
Scand. J. Haemat., 10, 291, 1973
9. ARNESEN H. The Effect of Products D and E on the Throm-
bin Induced Conversion of Fibrinogen to Fibrin
Scand. J. Haemat., 12, 165, 1974
10. ARNESEN H., H.C. GODAL
Studies on the Thrombin Clotting Time
I. The Influence of Fibrinogen Degradation
Products
Scand. J. Haemat., 10, 232, 1973

11. BAUMGARTNER H.R. Platelet Interaction with Vascular Structures
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl. 51, 161, 1972
12. BEDI J., M. WOLF,
Über die Wirkung der Fibrinogendegradations-
produkte auf die Thrombozytenaggregation
Fibrinolyse, Haematologia, Suppl. 1, 239, 1970
13. BETTEX-GALLAND M., E.F. LÜSCHER
Biochemie der Thrombozyten
Biochem. biophys. Acta, 49, 536, 1961
14. BINDER B., Z. ZARRABI
Zur Frage der direkten Aktivatorwirkung von
Streptokinase auf Plasminogen
Wiener Med. Wschr., 122, 104, 1972
15. BORN G.V.R. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine
Diphosphat and its Reversal
Nature, 194, 927, 1962
16. BREDDIN K. Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität
Thromb. Diath. haemorrh., 12, 269, 1964
17. BREEN F.A., J.L. TULLIS
Ethanol Gelation: a Rapid Screening Test for
Intravascular Coagulation
Ann. intern. Med., 69, 1197, 1968
18. BROERSMA R.J., L.E. MCCOY, W.H. SEEGERs
Production of Microvascular Thrombosis and
Lysis with Acetylated Thrombin
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl. 47, 353, 1971
19. CAMIOLO S.M., S. THORSEN, T. ASTRUP
Fibrinogenolysis and Fibrinolysis with Tissue
Plasminogen Activator, Urokinase, Streptokinase-
Activated Human Globulin, and Plasmin
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138, 277, 1971
20. COOPER H.A., E.J.W. BOWIE, P. DIDISHEIM, C.A. OWEN
Paradoxic Changes in Platelets and Fibrinogen
in Chronically Induced Intravascular Coagulation
Mayo Clinic Proc., 46, 521, 1971
21. COPLEY A.L. Proceedings of the VIIIth Europ. Congr.
Haematology, Vienna, 2, 357, 1962
zitiert nach PALOS L.A.

22. DAS P.C., A.G.E. ALLEN, D.G. WOODFIELD, J.D. CASH
Fibrin Degradation Products in Sera of Normal Subjects
Brit. Med. J., 4, 718, 1967
23. DONATI M.B., J. VERMYLEN, M. VERSTRAETE
Fibrinogen Degradation in Vivo: Effect on the Reptilase Time and on the Thrombin Time
Scand. J. Haemat., Suppl. 13, 259, 1971
24. EKERT H., I. FRIEDLANDER, R.M. HARDISTY
The Role of Platelets in Fibrinolysis
Brit. J. Haemat., 18, 575, 1970
25. FEARNLEY G.R. Fibrinolysis
Edward Arnold (Publ.) Ltd, London, 1965
26. FEDDER G., E.M. PRAKKE, J. VREEKEN
On the Early Detection of Intravascular Coagulation
Thromb. Diath. haemorrh., Vol.27, Nr.3, 365, 1972
27. FLETCHER A.P., N. ALKJAERSIG, S. FISHER, S. SHERRY
The Proteolysis of Fibrinogen by Plasmin: the Identification of Thrombin-Clottable Fibrinogen Derivatives which Polymerize Abnormally
J. Lab. Clin. Med., 68, 780, 1966
28. de GAETANO G., M.B. DONATI, J. VERMYLEN
Human Platelet Clumping by Bovine Fibrinogen during its Degradation
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 281, 1971
29. GIBINSKI K., B. LIPINSKI, M. TRUSZ-GLUZA
The Leucocyte Digestion of Fibrinogen Degradation Products
Thromb. Diath. haemorrh., 26, 523, 1971
30. GLADNER J.A., J.E. FOLK, K. LAKE, W.R. CARROLL
Thrombin-induced Formation of Co-fibrin
J. Biol. Chem., 234, 62, 1959
31. GODAL H.C., U. ABILDGAARD
Gelation of Soluble Fibrin in Plasma by Ethanol
Scand. J. Haemat., 3, 342, 1966

32. GODAL H.C., U. ABILDGAARD, P. KIERULF
Ethanol Gelation and Fibrin Monomers in
Plasma
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 189, 1971
33. HAWIGER J., S. NIEWIAROWSKI, V. GUREWICH, D.P. THOMAS
Measurement of Fibrinogen and Fibrin Degra-
dation Products in Serum by Staphylococcal
Clumping Test
J. Lab. Clin. Med., 75, 93, 1970
34. HEENE D.
Methodik zur Feststellung einer disseminier-
ten intravaskulären Gerinnung
Generalisierte intravaskuläre Gerinnung,
Schattauer Verlag, 34, 1971
35. HEIMBURGER N.
Basic Mechanism of Action of Streptokinase
and Urokinase
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.47, 21, 1971
36. HIRSH J., M. BUCHANAN, M.F. GLYNN, J.F. MUSTARD
Effect of Activation of the Fibrinolytic Mecha-
nism on Experimental Platelet-Rich Thrombi
in Rabbits
J. Lab. Clin. Med., 72, 245, 1968
37. JAKO J., G. SAS
Das Fibrinogen, die Fibrindegradationspro-
dukte und ihr chemischer Nachweis
Fibrinolyse, Haematologia, Suppl.1, 105, 1970
38. JOIST J.H., S. NIEWIAROWSKI, J.F. MUSTARD
Release of Antiplasmin during Thrombin or
Collagen-Induced Platelet Aggregation
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.47, 113, 1971
39. KEENAN J.P., N.O. SOLUM
Quantitative Studies on the Release of Plate-
let Fibrinogen by Thrombin
Brit. J. Haemat., 23, 461, 1972
40. KLINE D.L.
Physiology of Fibrinolysis
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.47, 5, 1971
41. KONTTINEN Y.P., L. KEMPPAINEN, O. TURUNEN
Comparison of Ethanol and Protamine Tests in
Demonstration of Soluble Fibrin and Early
Products of Fibrin Degradation
Thromb. Diath. haemorrh., 28, 342, 1972

42. KOPEC M., Z. WEGRZYNOWICZ, Z.S. LATALLO
Soluble Fibrin Complexes and a New Specific
Test for Their Detection
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.39, 219, 1970
43. KOWALSKI E., A.Z. BUDZYNSKI, M. KOPEC, Z.S. LATALLO,
B. LIPINSKI, Z. WEGRZYNOWICZ
Circulating Fibrinogen Degradation Products
in Dog Blood after Intravenous Thrombin Infusion
Thromb. Diath. haemorrh., 13, 12, 1965
44. KOWALSKI E., A.Z. BUDZYNSKI, M. KOPEC, Z.S. LATALLO,
B. LIPINSKI, Z. WEGRZYNOWICZ
Studies on the Molecular Pathology and Pathogenesis of Bleeding in Severe Fibrinolytic States
in Dogs
Thromb. Diath. haemorrh., 12, 69, 1964
45. KOWALSKI E., M. KOPEC, Z. WEGRZYNOWICZ
Influence of Fibrinogen Degradation Products
on Platelet Aggregation, Adhesiveness and Viscous Metamorphosis
Thromb. Diath. haemorrh., 10, 406, 1963
46. LARRIEU M.J., Action of Fibrinogen Degradation Products and
Fibrin Monomer Soluble Complexes on Platelet
Aggregation
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 273, 1971
47. LASCH H.G., L. ROKA, D. HEENE
The Defibrination Syndrome, Diffuse Intravascular Clotting
Thromb. Diath. haemorrh., 20, 97, 1966
48. LATALLO Z.S., A.Z. BUDZYNSKI, B. LIPINSKI, E. KOWALSKI
Inhibition of Thrombin and of Fibrin Polymerization, Two Activities Derived from Plasmin-Digested Fibrinogen
Nature, 203, 1184, 1964
49. LEAVELLE D.E., E.J.W. BOWIE, B.F. MERTENS, F.C. McDUFFIE
Assay for Fibrinolytic Split Products: Comparison of Staphylococcal Clumping and Haemagglutination-Inhibition Tests
J. Lab. Clin. Med., 77, 6, 993, 1971

50. LEE L. Reticuloendothelial Clearance of Circulating Fibrin in the Pathogenesis of the Generalized Shwartzman Reaction
J. exp. Med., 115, 1065, 1962
51. LEWIS J.H., J.H. WILSON, Fibrinogen Breakdown Products
Amer. J. Physiol., 207, 1053, 1964
52. LIPINSKI B., J. HAWIGER, J. JELJASZEWICZ
Staphylococcal Clumping with Soluble Fibrin Monomer Complexes
J. exp. Med., 126, 979, 1967
53. LIPINSKI B., Z. WĘGRZYNOWICZ, A.Z. BUDZYNSKI, M. KOPEC, Z.S. LATALLO, E. KOWALSKI
Soluble Unclottable Complexes Formed in the Presence of Fibrinogen Degradation Products during the Fibrinogen-Fibrin Conversion and their Potential Significance in Pathology
Thromb. Diath. haemorrh., 17, 65, 1967
54. LÜSCHER E.F. Physiologie und Pathologie der Thrombozyten
Schweiz. Med. Wschr., 49, 94, 1701, 1964
55. MASON R.G., M.S. READ, K.M. BRINKHOUS
Effect of Fibrinogen Concentration on Platelet Adhesion to Glass
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137, 680, 1971
56. MASON R.G., M.S. READ, S.R. SABA, R.W. SHERMER
Apparent Similarity of Mechanisms of Platelet Adhesion and Aggregation
Thromb. Diath. haemorrh., Vol.27, 1, 134, 1972
57. MARDER V.J., N.R. SHULMAN, W.R. CARROLL
High Molecular Weight Derivatives of Human Fibrinogen Produced by Plasmin
I. Physicochemical and Immunological Characterization
58. MARDER V.J., N.R. SHULMAN, W.R. CARROLL
II. Mechanism of their Anticoagulant Activity
J. Biol. Chem., Vol.244, 8, 2111, 1969
59. MARDER V.J., A.Z. BUDZYNSKI
Degradation Products of Fibrinogen and Cross-linked Fibrin - Projected Clinical Applications
Thromb. Diath. haemorrh., 32, 49, 1974

60. MARX R. Der Thrombozyt, Verh. der Dt. Ges. f. Hämat. und der Dt. Arbgem. f. Blutgerinnungsforschung J.F. Lehmanns Verlag, München, 1969
61. MARX R., K. EVERTZ, H. JAHRMÄRKER
Thrombozytenagglomeration als Teilkomponente der Muskelfrühgiftintoxikation
Klin. Wschr., 44, 6, 339, 1966
62. MARX R., W. WEINZIERL, G. SCHWICK, K. STÖRIKO
Zum Nachweis und Vorkommen und zur Bedeutung intrakorporal entstandener Fibrin(ogen)-abbau-
produkten
Blut, 12, 22, 1966
63. MARX R., F. SCHULTE
Über einen klinischen Schnelltest zur Erfassung hereditärer und erworbener Thrombopathien
Blut, 24, 137, 1972
64. MARX R., H. IBROM, F. STANISLAWSKI
Ein Verfahren zur verbesserten lichtmikroskopischen Thrombozytenanalyse
Blut, 6, 335, 1960
65. MCKAY D.G., Disseminated Intravascular Coagulation
Proc. roy. Soc. Med., 61, 1129, 1968
66. MERSKEY C., G.J. KLEINER, A.J. JOHNSON
Quantitative Estimation of Split Products of Fibrinogen in Human Serum, Relation to Diagnosis and Treatment
Blood, 28, 1, 1, 1966
67. MERSKEY C., A.J. JOHNSON, G.J. KLEINER, H. WOHL
The Defibrination Syndrome: Clinical Features and Laboratory Diagnosis
Brit. J. Haemat., 13, 528, 1967
68. MERSKEY C., P. LALEZARI, A.J. JOHNSON,
A Rapid Simple Sensitiv Method for Measuring Fibrinolytic Split Products in Human Serum
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 131, 871, 1969
69. MERTENS B.F., F.C. McDUFFIE, E.J.W. BOWIE, C.A. OWEN
Rapid Sensitiv Method for Measuring Fibrinogen Split Products in Human Serum
Mayo Clin. Proc., 44, 114, 1969

70. MORSE E.E., D.P. JACKSON, C.L. CONLEY
Role of Platelet Fibrinogen in the Reactions
of Platelets to Thrombin
J. Clin. Invest., 44, 5, 809, 1965
71. MÜLLER-BERGHHAUS G., Pathophysiologie der manifesten generalisierten intravaskulären Gerinnung
Gen. intravaskuläre Gerinnung, Verhandl. d. dt. Arbgem. f. Blutgerinnungsforschung, 13. Tagung
Schattauer Verlag, 5, 1971
72. MURAKAMI M., K. YOSHINO, M. TAKASE, K. ODAKE
Adenine Nucleotide Metabolism of Human Platelets during Collagen-Induced Aggregation
Thromb. Diath. haemorrh., 27, 3, 416, 1972
73. MUSUMECI V., Ethanol Gelation Test and Protamine Sulphate Test in Diagnosis of Intravascular Coagulation
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 197, 1971
74. MYSLIWIEC M., H. ARNESEN, H.C. GODAL
The Effect of Fibrinogen Degradation Products on Plasmin Activity
Thromb. Diath. haemorrh., 29, 592, 1973
75. NIEWIAROWSKI S., M. NANDI, R.W. COLMAN, K.J. BLOCH
Electrophoretic Pattern and Reactivity of Fibrinogen Degradation Products in Three Assays
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 129, 1971
76. NIEWIAROWSKI S., V. GUREWICH, A.F. SENYI, J.F. MUSTARD
The Effect of Fibrinolysis on Platelet Function
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.47, 99, 1971
77. NIEWIAROWSKI S., E. REGOECZI, G.J. STEWART, A.F. SENYI, J.F. MUSTARD
Platelet Interaction with Polymerizing Fibrin
J. Clin. Invest., 51, 685, 1972
78. NILEHN J.E. Quantitative Immunochemical Determination of Degradation Products of Fibrinogen and Fibrin with High Voltage Electrophoresis
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 215, 1971
79. NUSSENZWEIG V., M. SELIGMANN, J. PELMONT, P. GRABAR
Les produits de degradation due fibrinogene humain par la plasmine.
Ann. Inst. Pasteur, 100, 377, 1961

80. OYVIN I.A., I.I. ISLAMOV
Zur Frage der kontinuierlichen unsichtbaren
Blutgerinnung und Fibrinolyse in normalen und
pathologischen Zuständen
Thromb. Diath. haemorrh., 27, 1, 173, 1972
81. PALOS L.A.
Fibrinolyse als physiologischer und patholo-
gischer Prozess
Fibrinolyse, Haematologia, Suppl.1, 7, 1970
82. PERLICK E., H. BACH Fibrinogenabbauprodukte als Folge der
thrombolytischen Therapie
Fibrinolyse, Haematologia, Suppl.1, 101, 1970
83. PILGERSTORFER H.W., M. FISCHER
Die Laborkontrolle der fibrinolytischen
Therapie
Fibrinolyse, Haematologia, Suppl.1, 229, 1970
84. RAK K.
Plasmin oder Aktivatorbehandlung
Fibrinolyse, Haematologia, Suppl.1, 21, 1970
85. RAWLES J.M., D. OGSTON, A.S. DOUGLAS
Hemostatic Factors in the Diagnosis of
Thrombosis
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.51, 213, 1972
86. RØ J.S., A. ELATMARK
Studies on Thrombin Infusion in Dogs
Scand. J. Haemat., 9, 293, 1972
87. SCHRÖER H.
Physiologische Inhibitoren des Thrombins und
der Thrombinbildung
Folia Haematol., 99, 212, 1973
88. SORIA J., C. SORIA, E. VAIREL, R.J. PROST, G. WARNESON
Experimental Study of Rabbit Fibrinogen
Degradation Products
Thromb. Diath. haemorrh., 29, 115, 1973
89. STEWART G.J.
An Electron Microscope Study of the Ployme-
rization of Fibrinogen and its Derivatives
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 165, 1971
90. STEWART G.J.
An Electron Microscope Study of Ethanol Gelation
Scand. J. Haemat., Suppl.13, 193, 1971

91. TANGEN O., S. BYGDEMAN
Study of the Clotting, Esterase and Platelet
Aggregating Activities of Thrombin, Acetylated
Thrombin and Reptilase
Scand. J. Haemat., 9, 333, 1972
92. TANGEN O., O.K. WIK, H.J. BERMAN
The Effect of Thrombin, Reptilase and a Fibrino-
peptide B-Releasing Enzyme from the Venom of
the SCH-Snake on Rabbit Platelets
Microvasc. Rec., 6, 342, 1973
93. ZETTERQVIST E. Fibrinogen Degradation Products in Experimen-
tal Intravascular Coagulation
Acta physiol. scand., 82, 289, 1971
94. ZUCKER M.B., L. VROMAN
Platelet Adhesion Induced by Fibrinogen
Adsorbed onto Glass
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 131, 318, 1969

Lebenslauf

Am 25. Juni 1949 wurde ich, Ernst Oestreicher als Sohn des Verwaltungsgerichtspräsidenten Dr. Ernst Oestreicher und seiner Ehefrau Anna, geborene Haun, in Eggenfelden (Niederbayern) geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule, anschließend das neusprachliche Oskar-von-Miller Gymnasium, beide in München, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Ludwigs-Maximilians-Universität München mit dem Studium der Humanmedizin. Das Vorphysikum legte ich nach dem Sommersemester 1969, das Physikum nach dem Wintersemester 1970/71 ab

Anfang 1972 begann ich bei Prof. Dr. med. R. Marx an der 1. Medizinischen Universitätsklinik mit der Doktorarbeit.

Ich habe das Medizinstudium im Herbst 1974 mit dem Staatsexamen abgeschlossen. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent tätig

